

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ZAHNERHALTUNG UND PARODONTOLOGIE
PROF. DR. WOLFGANG BUCHALLA
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PATHOPHYSIOLOGISCHE VORGÄNGE BEI WURZELRESORPTIONEN ALS
FOLGE DENTOALVEOLÄRER TRAUMATA**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva-Maria Grätz

2019

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ZAHNERHALTUNG UND PARODONTOLOGIE
PROF. DR. WOLFGANG BUCHALLA
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PATHOPHYSIOLOGISCHE VORGÄNGE BEI WURZELRESORPTIONEN ALS
FOLGE DENTOALVEOLÄRER TRAUMATA**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva-Maria Grätz

2019

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Kerstin Galler, Ph.D.
2. Berichterstatter:	Priv.- Doz. Dr. Dr. Kirschneck
Tag der mündlichen Prüfung:	05.07.2019

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	3
1.1	Traumatische Schädigungen intraoraler Strukturen	3
1.1.1	Übersicht über verschiedene Verletzungsformen der Zähne	3
1.1.1.1	Verletzungen der Zahnhartsubstanz und des Pulpa-Dentin-Komplexes	4
1.1.1.2	Verletzungen des Zahnhalteapparates.....	5
1.1.2	Diagnostik und befundorientierte Therapie.....	7
1.1.3	Prognose und Spätfolgen.....	9
1.2	Resorptionsformen.....	10
1.2.1	Knochenresorption	10
1.2.1.1	Physiologisches Knochenremodeling	11
1.2.1.2	Pathologische Knochenresorption	12
1.2.2	Wurzelresorption.....	13
1.2.2.1	Physiologische Wurzelresorption	13
1.2.2.2	Pathologische Wurzelresorption	14
2	FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	18
3	MATERIAL UND METHODEN	19
3.1	Datenerhebung und systematische Literaturrecherche	19
3.1.1	Formulierung einer konkreten Forschungsfrage	19
3.1.2	Übersetzung der Forschungsfrage in Suchanfragen.....	20
3.1.3	Informationsquellen der Recherche und Suchhistorie	20
3.1.3.1	Datenbanksuche	22
3.1.3.2	Manuelle Suche.....	24
3.2	Datenmanagement und Auswertung.....	26
3.2.1	Weiterverarbeitung der Treffer und Deduplizierung	27
3.2.1.1	Ausschlusskriterien für die Literatur	28
3.2.1.2	Einschlusskriterien für die Literatur	29
3.2.1.3	Übersicht der Treffermengen	31
3.2.2	Extraktion und Interpretation der Informationen	33
4	ERGEBNISSE.....	34
4.1	Ätiologie von Wurzelresorptionen	34
4.2	Histologische Grundlagen der Wurzelresorption	40
4.2.1	Beteiligte Zellen	40
4.2.1.1	Osteoklasten.....	40

4.2.1.2	Odontoklasten	43
4.2.1.3	Makrophagen, Monozyten und dendritische Zellen	45
4.2.2	Schutzmechanismen permanenter Zähne vor Wurzelresorption.....	46
4.2.2.1	Überreste der Hertwigschen Epithelscheide	46
4.2.2.2	Resorptionsresistente Auskleidung von Zahnoberflächen.....	47
4.2.2.3	Parodontales Ligament (PDL)	48
4.2.2.4	Intrinsische Faktoren in Zement und Prädentin	49
4.3	Die Pathogenese von Wurzelresorptionen.....	50
4.3.1	Physiologie und Mechanismen des Resorptionsprozesses.....	50
4.3.1.1	Wanderung und Adhäsion an der Zelloberfläche	50
4.3.1.2	Demineralisierung.....	53
4.3.1.3	Enzymatische Matrixdegradation	54
4.3.2	Regulation des Resorptionsprozesses.....	55
4.3.2.1	Initiale Immunantwort	56
4.3.2.2	Das RANKL/RANK/OPG-System.....	58
4.3.2.3	Differenzierung der Osteoklasten	64
4.3.2.4	Stimulatoren und Inhibitoren der Resorption	66
5	DISKUSSION.....	70
5.1	Diskussion der Methoden	71
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	76
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	80
7	ANHANG	81
7.1	Datenbankrecherche	81
7.2	Manuelle Durchsicht von Publikationslisten.....	84
7.3	PRISMA-ScR-Checkliste	85
7.4	Abkürzungsverzeichnis	87
8	LITERATURVERZEICHNIS	89
9	DANKSAGUNG.....	107
10	LEBENS LAUF	108

1 EINLEITUNG

1.1 Traumatische Schädigungen intraoraler Strukturen

Unfallbedingte Verletzungen von Zähnen, Zahnhalteapparat, Weichteilen und umgebendem Knochen sind vor allem im Kinder- und Jugendalter ein häufiges Ereignis. In der Zahnarztpraxis stellen diese akuten Zahntraumata den Großteil der Notfallbehandlungen von Kindern dar. In den letzten Jahren erhobene Daten ergeben für Milchzahnverletzungen eine Häufigkeit von bis zu 30% und für Traumata der bleibenden Zähne eine Prävalenz von bis zu 22% (1). Andere Studien berichten über eine noch höhere Prävalenz von 34% traumatisierter bleibender Zähne bei 2000 Schulkindern im Alter von 11 bis 14 Jahren (2). Folglich erleiden im Schnitt mehr als 50% aller Kinder und Jugendlichen ein Zahntrauma vor dem 17. Lebensjahr (2,3). Jungen sind dabei doppelt so oft betroffen wie Mädchen. Besonders häufig ereignen sich Zahnunfälle zwischen dem dritten und vierten Lebensjahr, zwischen dem neunten und zwölften Lebensjahr und im Alter von etwa 16 Jahren. Dies hängt vor allem mit den unterschiedlichen Entwicklungsstadien bezüglich Bewegung und Verhalten zusammen (4). Betroffen sind in 70-75% der Fälle die mittleren Schneidezähne des Oberkiefers. Die anderen Schneidezähne des Ober- und Unterkiefers werden hingegen sehr viel seltener verletzt. Traumata der anderen Zahngruppen ereignen sich lediglich in Einzelfällen (5).

1.1.1 Übersicht über verschiedene Verletzungsformen der Zähne

Die Traumatologie der Zähne ist ein komplexes und sehr umfassendes Gebiet der Zahnmedizin. Es kann eine alleinige oder aber auch kombinierte Schädigung von Zahnhartsubstanzen, Pulpa, Parodont sowie des umgebenden knöchernen Alveolarfortsatzes mit oder ohne Beteiligung der bedeckenden Schleimhaut vorliegen. Da zahlreiche verschiedene Gewebe betroffen sein können und die unterschiedlichsten Faktoren miteinfließen, ist jeder Unfall mit den daraus resultierenden Verletzungen einzigartig. Jeder Fall muss dementsprechend individuell betrachtet und behandelt werden.

1.1.1.1 Verletzungen der Zahnhartsubstanz und des Pulpa-Dentin-Komplexes

Zahnhartsubstanzverletzungen können weiter in Kronen- und Wurzelfrakturen unterteilt werden. Kronenfrakturen stellen mit ca. 26–76% den größten Teil aller traumatisch bedingten Zahnschäden in der permanenten Dentition dar (6). Dies lässt sich unter anderem durch den kompakteren Alveolarknochen und den mit zunehmendem Alter schmaler werdenden Parodontalspalt erklären. Kronenfrakturen können dabei den Schmelz, das Dentin und die Pulpa betreffen. Bei Kronen-Wurzelfrakturen ist jeweils noch das Wurzelzement mitbetroffen. Wie in Tab. 1 dargestellt werden die Traumata je nach involvierten Geweben in vier Klassen eingeteilt.

Tab. 1 Klassifikation der Kronenfrakturen modifiziert nach von Arx, 2008 (7)

Bezeichnung	Involvierte Gewebe
1 Schmelzinfraction/Schmelzfraktur	Schmelz
2 Einfache Kronenfraktur	Schmelz, Dentin
3 Komplizierte Kronenfraktur	Schmelz, Dentin, Pulpa
4 Kronen-Wurzelfraktur	Schmelz, Dentin, Wurzelzement, ± Pulpa

Eine inkomplette Fraktur des Zahnschmelzes ohne Schmelzdefekt wird auch als Schmelzinfraction oder Schmelzsprung bezeichnet. Bei diesen Schmelzfrakturen betrifft der Substanzverlust immer ausschließlich den Schmelz. Sobald die Fraktur über eine Schmelzabsplitterung hinausgeht und das Dentin freigelegt wird, ist die Pulpa bereits über eröffnete Dentintubuli indirekt beteiligt. Schwere Frakturen mit Pulpabeteiligung legen diese zur Mundhöhle hingegen direkt frei. Kronen-Wurzelfrakturen, welche den Schmelz, das Dentin und das Wurzelzement mit oder ohne Pulpabeteiligung betreffen, sind mit 5% sehr viel seltener (6). Es handelt sich um axial verlaufende Frakturen, deren apikaler Bruchrand entweder an oder unter der Schmelz-Zement-Grenze zu liegen kommt. Wurzelfrakturen resultieren aus einer hohen Krafteinwirkung auf die Wurzel und teilen die Wurzel in ein koronales und ein apikales Fragment. Als Folge werden sowohl das Zement, das Dentin, die Pulpa sowie das Parodont beschädigt. Im Vergleich zu anderen Zahntraumata sind Wurzelfrakturen relativ selten. Die Häufigkeit der Wurzelfrakturen für bleibende Zähne beträgt dabei 0,5% bis 7% und für Milchzähne 2% bis 4% (6). Die Differenzierung der horizontalen Wurzelfrakturen erfolgt einerseits in Bezug auf das Frakturniveau im apikalen, mittleren oder zervikalen Drittel und

andererseits auf den Dislokationsgrad des koronalen Fragments (8). Eine weitere Verletzungsform der Zahnwurzel ist die Schrägfraktur mit dem Sonderfall der seltener vorkommenden Längsfraktur (9).

1.1.1.2 Verletzungen des Zahnhalteapparates

Traumatisch bedingte Verletzungen des Zahnhalteapparates werden auch als Dislokationsverletzungen bezeichnet und sind die häufigsten Verletzungen im Milchgebiss. Dies hängt vor allem mit dem noch sehr elastischen kindlichen Knochen und dem breiteren Parodontalspalt zusammen und kann zusätzlich durch die physiologische Resorption der Milchzahnwurzeln begünstigt werden (10). Dislokationsverletzungen werden im Hinblick auf Ausmaß und Richtung der traumatisch bedingten Auslenkung des Zahnes aus seiner ursprünglichen Position weiter unterteilt. Die von Andreasen & Andreasen im Jahr 1994 vorgeschlagene Einteilung hat auch heute noch Gültigkeit und wird von mehreren Autoren übernommen (Tab. 2) (6,11). Antiquierte oder falsche Synonyme, die insbesondere im deutschsprachigen Raum heute noch verwendet werden, sollten zur Vorbeugung von Missverständnissen grundsätzlich vermieden werden.

Tab. 2 Klassifikation der Dislokationsverletzungen modifiziert nach Filippi, 2009 (11)

Art der Dislokation	Beschreibung	Antiquierte und/oder falsche Synonyme
Konkussion	Erschütterung des Zahnes ohne Lockerung	Kontusion
Lockerung	Lockerung des Zahnes ohne Dislokation	Subluxation
Dislokation	Verlagerung des Zahnes, meist palatinale Dislokation der Zahnkrone, seltener extrusive oder bukkale Dislokation	Luxation
Intrusion	Verlagerung des Zahnes in die Alveole hinein	
Avulsion	Der Zahn verlässt die Alveole vollständig	Totalluxation Exartikulation

1.1.1.3 Kombinierte Verletzungen

Zahntraumata sind nur in den seltensten Fällen isolierte Verletzungen eines Gewebes. Sie stellen somit in der Regel Kombinationsverletzungen verschiedener Strukturen dar, die unabhängig voneinander diagnostiziert und therapiert werden müssen. Wie bereits angesprochen, können dabei die Zahnhartsubstanz, die Pulpa, das Parodont, die Mundschleimhaut sowie der umgebende Knochen betroffen sein. Nachteilig an der oben in Tabelle 2 veranschaulichten Unterteilung der traumatischen Zahnverletzungen ist, dass jedem Zahn immer nur eine Hauptverletzung zugeordnet wird. Dadurch werden eventuell bestehende Begleitverletzungen womöglich nicht berücksichtigt oder übersehen. Häufig finden sich jedoch gerade Kombinationsverletzungen, wie z.B. Kronenfrakturen mit gleichzeitiger lateraler Dislokation. Die seit 1998 etablierte ZEPAG-Klassifikation beurteilt dementsprechend, ob und wie stark die fünf genannten verschiedenen Gewebe nach einem Zahntrauma verletzt wurden (Tab. 3) (12). Der Verletzungsgrad (0-5) wird unabhängig voneinander für jedes Gewebe bestimmt und festgehalten. Der Grad 5 beschreibt ein unverletztes Gewebe, der Grad 0 stuft dieses als verloren ein. Die unterschiedlichen Schweregrade sind für jedes Gewebe genau definiert und erlauben somit keinen Interpretationsspielraum des behandelnden Zahnarztes (13).

Tab. 3 ZEPAG-Klassifikation der Verletzungen der dentoalveolären Einheit modifiziert nach von Arx und Filippi, 2000 (14)

Gewebeeinheit		Verletzungen
Z	Zahnhartsubstanz	Substanzdefekte (Infraktur, Fraktur) von Schmelz und Dentin
E	Endodont	Erschütterung/Quetschung/Ruptur der Pulpa; Eröffnung der Pulpa/Dentintubuli
P	Parodont	Erschütterung/Quetschung/Ruptur der Parodontalfasern
A	Alveolarknochen	Quetschung, Aussprengung, Fraktur der Alveolarwand; Blutung; Fremdkörper
G	Gingiva	Abriss, Abloderung, Rissquetschwunde; Blutung; Fremdkörper

1.1.2 Diagnostik und befundorientierte Therapie

Es sind weit über 100 verschiedene Ausprägungen des dentalen Traumas bekannt, die jeweils eine gründliche Diagnostik und einen individuell abgestimmten Therapieplan erfordern (15). Dieses breite Spektrum ist einerseits durch die verschiedenen Entwicklungsstadien bedingt, die sowohl die Zähne (z.B. in Form der Wurzelbildung) als auch der Körper, in Form des Körper- bzw. Kieferwachstums durchlaufen. Andererseits sorgen die vielen verschiedenen Verletzungsformen mit ihren jeweiligen Schweregraden für die große Anzahl an Erscheinungsformen des dentalen Traumas. Die DGZMK beschreibt in ihrer im Jahr 2015 verfassten Leitlinie detaillierte Diagnostik- und Therapiekonzepte (15). Sie stellt eine systematisch entwickelte Hilfe für Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen dar. Dabei beruht sie auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie in der Praxis bewährten Verfahren. Sie soll dadurch für mehr Sicherheit in der Medizin sorgen, aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen.

Basis der posttraumatischen Diagnostik ist demnach eine systematische Anamnese, eine strukturierte extra- und intraorale Befundung sowie die radiologische Diagnostik. Dabei ist eine gründliche Dokumentation sowohl aus forensischen als auch aus versicherungsrechtlichen Gründen bedeutsam. Die Anfertigung von Fotoaufnahmen kann zudem die vorliegenden Befunde ergänzen. Zu Beginn sind die allgemeinmedizinische, die unfallbezogene Anamnese und die Anamnese bezüglich eines Schädel-Hirn-Traumas unerlässlich. Die allgemeinmedizinische Anamnese soll unter anderem Informationen über mögliche Risikopatienten, Allergien sowie über den aktuellen Tetanusimpfstatus erbringen. Bei der unfallbezogenen Anamnese sind vor allem der Unfallort und der Zeitpunkt sowie die Unfallursache und der genaue Unfallhergang relevant. Eine mögliche Beteiligung von Dritten und Zeugen sowie die Informationen bezüglich der Erstversorgung sind ebenfalls von Bedeutung. Im Fall der Avulsion sind vor allem die extraorale Verweildauer und die Art der Lagerung des Zahnes zu erfragen. Relevant ist zusätzlich der Stand des Wurzelwachstums. Die unerlässliche Schädel-Hirn-Trauma-Anamnese beinhaltet Fragen nach Übelkeit, Erbrechen, Bewusstlosigkeit, Schwindel, Kopfschmerz und Amnesie. Die extraorale Untersuchung mittels Inspektion und Palpation dient vor allem dem Ausschluss relevanter Begleitverletzungen wie Frakturen und neurologischer Ausfälle. Die Abklärung des neurologischen Status ist zwingend erforderlich, um den Patienten bei

Anhalt oder Verdacht auf ein Schädel-Hirn-Trauma in eine Fachklinik überweisen zu können. Bei der sich anschließenden intraoralen Befunderhebung sind die Inspektion der Mundhöhle auf Weichteilverletzungen, Frakturen und Fremdkörper sowie eine Inspektion der Zähne notwendig. Weitere standardmäßig zur Verfügung stehende diagnostische Mittel sind die Palpation, der Perkussionstest, der Sensibilitätstest, der Periotest und die Erhebung der zirkulären Sondierungstiefen. Nach der klinischen Untersuchung ist die radiologische Diagnostik obligat. Als Standardaufnahme bei unfallbedingten Zahnverletzungen hat sich der intraorale Einzelzahnfilm etabliert. Es können jedoch ergänzende Aufnahmen notwendig sein, um beispielsweise Einlagerungen von Fremdkörpern oder Zahnfragmenten in den Weichteilen auszuschließen. Auch bei der Frakturdiagnostik finden gegebenenfalls weitere Röntgenaufnahmen Anwendung. Regelmäßige klinische und radiologische Verlaufskontrollen sind angesichts der möglichen behandlungsbedürftigen Komplikationen zwingend notwendig (15). Die sich anschließende Therapie sollte folgenden Grundsätzen und Zielen folgen: In der Akutsituation ist auf ein minimal invasives Vorgehen zu achten. Dabei sollten die Weichteilversorgung sowie die Reposition und Schienung der Zähne im Vordergrund stehen. Ein invasives Vorgehen, wie z.B. Extraktionen und Sofortimplantationen, sind in der Akutsituation zu vermeiden und auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Als Sofortmaßnahme sind avulierte Zähne am besten zellphysiologisch in einer sog. Zahnrettungsbox zu lagern bis der Patient zahnmedizinisch versorgt werden kann. Therapeutisches Ziel ist es, stets Infektionen und pathologische Folgezustände der unfallbedingt geschädigten Gewebe zu vermeiden. Zahntraumata können häufig weitere Komplikationen wie Entzündungen, Schwellungen, Abszesse, progrediente Resorptionen und schließlich den vorzeitigen Verlust von Zähnen und zahnumgebenden Strukturen nach sich ziehen. Die eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen sollten deshalb sowohl auf den Erhalt der Zähne, der Weichgewebe und des Alveolarfortsatzes, als auch auf die Sicherung des optimalen Kieferwachstums und der Wiederherstellung von Form und Funktion abzielen. Bei Verletzungen der Zahnhartsubstanz sollte die Erhaltung der Vitalität und Entzündungsfreiheit der Pulpa an erster Stelle stehen. Die restaurative Therapie sollte daher auf das optimale Abdichten der Dentinwunde oder der eröffneten Pulpa gegenüber der Mundhöhle ausgerichtet sein. Vor der restaurativen Versorgung sollte die, jeweils nach Traumatisierungsgrad indizierte, endodontische Therapie erfolgen. Sie ist abhängig vom vermuteten Zustand der Pulpa. Verschiedene Faktoren wie

Expositionszeit, Größe der Pulpafreilegung, Stand des Wurzelwachstums, Patientenalter und Grad der pulpalen Vorschädigung, geben indirekt Hinweise auf deren Regenerationsvermögen (16). Bei Verletzungen des Zahnhalteapparates zielen die Sofortmaßnahmen, wie die Reposition und die Schienung der Zähne, auf eine Regeneration parodontaler Strukturen und eine Optimierung des Heilungsverlaufes aller verletzten Gewebe mit einem möglichst langfristigen Zahnerhalt ab. Bei zusätzlichem Vorliegen einer Pulpanekrose oder beim Auftreten von infektionsbedingten Wurzelresorptionen sollten ergänzend endodontische Maßnahmen eingeleitet werden. Für detaillierte Behandlungskonzepte traumatisch geschädigter Zähne wird auf die Leitlinie der DGZMK und auf entsprechende Fachliteratur verwiesen (15).

1.1.3 Prognose und Spätfolgen

Hinsichtlich der Prognose des traumatisierten Zahnes sind Kenntnisse über mögliche Spätfolgen und deren Inzidenz von größter Bedeutung. In der Literatur wird die Häufigkeit für Spätfolgen nach traumatischer Verletzung bleibender Zähne bei Kindern mit insgesamt 47% angegeben. Dabei fanden sich nach Frakturverletzungen mit 23% deutlich seltener Spätfolgen als nach Luxationsverletzungen (47%). Bei Kombinationsverletzungen wird die Inzidenz sogar mit 65% angegeben (17–20). Vor allem im Kindesalter sind Zahntraumata bezüglich Therapie und Prognose problematisch, da zu diesem Zeitpunkt die Zahnentwicklung und das Kieferwachstum noch nicht abgeschlossen sind und auch die Compliance der noch jungen Patienten in der Regel gering ist (21). Spätfolgen und mögliche pathologische Veränderungen können jedoch zeitlebens das Kausystem in Bezug auf Funktion, Ästhetik und Phonetik beeinflussen. Nicht alle Gewebe nehmen gleichermaßen Einfluss auf die Langzeitprognose eines Zahnes. Während Gingiva und Mundschleimhaut bei entsprechender Wundversorgung in ca. 5-7 Tagen und der Knochen in wenigen Wochen abheilen und gegebenenfalls verlorene Zahnhartsubstanzen im Kronenbereich in absehbarer Zeit relativ einfach und ästhetisch ansprechend ersetzt werden können, sind Verletzungen des Parodonts und der Pulpa für die Langzeitprognose des Zahnes nach dem Trauma bestimmend (22). Das Schädigungspotential eines Zahntraumas ist komplex und eine exakte Differenzierung der nach dem Trauma stattfindenden Prozesse schwierig. Es kommt zu komplexen Wundheilungsvorgängen und somit zu dem

spontanen Versuch des Körpers, das beschädigte Gewebe zu reparieren oder zu regenerieren. Da diese Prozesse jedoch nicht immer erfolgreich verlaufen, kann es zu pathologischen Veränderungen wie z.B. einer Pulpanekrose oder Wurzelresorptionen kommen (19). Während eine nekrotische Pulpa heute durch eine suffiziente Wurzelkanalbehandlung erfolgsversprechend und vergleichsweise problemlos behandelt werden kann, ist ein zu stark geschädigtes Parodont nicht mehr zu ersetzen. Werden durch den Unfall oder eine sich anschließende inadäquate Behandlung zu große Teile des Parodonts beschädigt, ist die Prognose des Zahnes durch in Folge auftretende Wurzelresorptionen äußerst ungünstig. Die moderne Traumatologie fokussiert sich daher heute mit antiresorptiven und regenerativen Therapiekonzepten primär auf den Zahnhalteapparat (22).

1.2 Resorptionsformen

Unter dem Begriff Resorption (lat. resorbere = aufsaugen) versteht man einen biologischen Prozess, bei dem flüssige oder gelöste Stoffe durch Zellen aufgenommen werden. Im menschlichen Körper kann es durch physiologische oder pathologische Resorptionsvorgänge zum Abbau und Verlust von mineralisierten Geweben wie Knochen, Dentin und Zement kommen (23).

1.2.1 Knochenresorption

Bei der Knochenresorption erfolgt der Abbau des Knochens durch die sogenannten Osteoklasten, welche im menschlichen Körper die einzigen Zellen zu sein scheinen, die die Fähigkeit besitzen, Knochen zu resorbieren. Sie stellen dabei die Gegenspieler der knochenbildenden Osteoblasten dar (24,25). Die Knochenresorption findet im gesunden, menschlichen Körper natürlicherweise in Form eines stetigen Knochenumbaus statt. Sie kann aber auch Folge bestimmter Erkrankungen und pathologischer Prozesse sein und den übermäßigen Abbau von Knochensubstanz zur Folge haben (26).

1.2.1.1 Physiologisches Knochenremodeling

Der Knochenapparat ist aufgrund seiner Funktion als Stützgerüst des Körpers und Bestandteil des Bewegungsapparates sowie als Stoffwechseldepot für den menschlichen Organismus von grundlegender Bedeutung. Um dessen Funktionsfähigkeit und Erhalt zu gewährleisten, findet im menschlichen Körper ein kontinuierlicher und lebenslanger Knochenumbau (eng. bone remodeling) statt (27). Dieser physiologische Prozess ist aufgrund der Wachstumsvorgänge des Körpers und der Anpassungsprozesse an wechselnde mechanische Belastungen unverzichtbar (28). Er dient zudem der Vorbeugung gegen Materialermüdung, der Reparatur von Mikrotraumata und der raschen Mobilisierung von Calcium. So werden jährlich 10% des gesamten Knochens erneuert (29). Das stetig ablaufende Remodeling stellt eine quantitativ, räumlich und zeitlich aufeinander abgestimmte Aktion von Osteoklasten, die Matrix abtragen und Osteoblasten, die sie aufbauen, dar (25,30,31). Dabei existiert im gesunden, erwachsenen Knochen unter physiologischen Bedingungen ein konstantes Gleichgewicht zwischen Knochenformation und Knochenresorption. Dies wird durch ein enges, fein abgestimmtes Zusammenspiel beider Prozesse, auch „Coupling“ genannt, erlangt (32). Die Koordination der Auf- und Abbauvorgänge und die Mechanismen der molekularen Kommunikation der Zellen sind hoch komplex und noch nicht vollständig geklärt. Eine wichtige Rolle wird jedoch dem Rezeptor-Liganden-System RANK/RANKL/OPG zugeschrieben, welches die Funktion und Differenzierung der Osteoklasten reguliert (30,33,34). RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) wird von Osteoblasten in membrangebundener Form auf der Zelloberfläche exprimiert und kann durch Spaltung in eine lösliche Form überführt werden. Präosteoklasten sowie Osteoklasten besitzen auf ihrer Oberfläche den Rezeptor für RANKL, genannt RANK (receptor activator of NF- κ B). Durch Binding von RANKL an RANK werden die Reifung und die Fusion von Präosteoklasten sowie die Aktivierung von Osteoklasten gefördert. Das lösliche Osteoprotegerin (OPG) ist ein natürlicher Inhibitor von RANKL, indem es durch Bindung an RANKL die Interaktion zwischen RANKL und RANK und dadurch wiederum die Osteoklastenbildung und die Knochenresorption hemmt (35). Lokale und systemische Mechanismen, wie z.B. Wachstumsfaktoren, Zytokine, Parathormon, Calcitonin und Vitamin D3, als auch zentralnervöse Einflüsse sind an der Regulation des Zusammenspiels beteiligt und kontrollieren die Kopplung der Knochenneubildung mit der Knochenresorption (36).

Während das Parathormon auf den Knochenabbau und damit auf die Freisetzung von Calcium aus dem Knochengewebe stimulierend wirkt, wird der Knochenaufbau durch Geschlechtshormone gefördert. Calcitonin wirkt über Hemmung knochenresorbierender Zellen inhibierend auf den Knochenabbau (37,38).

1.2.1.2 Pathologische Knochenresorption

Gerät der dynamische Umbauprozess von Knochenresorption und Knochenneubildung aus dem Gleichgewicht, können Veränderungen in der Knochenstruktur und Stabilität sowie ein pathologisch gesteigerter Knochenabbau die Folge sein (39). Eine progressive Knochenresorption ist auf eine vermehrte Osteoklastendifferenzierung aus Vorläuferzellen oder auf eine erhöhte Aktivität bereits differenzierter Osteoklasten zurückzuführen und steht im Mittelpunkt bestimmter Erkrankungen, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis (40). Sie ist gekennzeichnet durch eine chronische Entzündung, einen systemischen Knochenabbau und eine schwere Knochendestruktion. Vor allem in der Frühphase der rheumatoiden Arthritis steht die chronische Entzündung im Vordergrund (41). Auslöser der Entzündung ist eine Autoimmunreaktion. Die Aktivierung von Immunzellen (Monozyten, Makrophagen und T-Zellen) mit Freisetzung von Zytokinen, wie dem Tumornekrosefaktor (TNF) löst eine komplexe Entzündungskaskade aus. Letztlich vermittelt TNF eine vermehrte Differenzierung, Aktivierung und Apoptosehemmung der Osteoklasten und fördert so den Knochenabbau (42,43). Aber nicht nur im Rahmen systemischer Erkrankungen kann ein erhöhter Knochenabbau im Körper beobachtet werden. Dieser tritt zudem räumlich begrenzt als Reaktion auf lokale entzündliche Prozesse auf. So stellt die Parodontitis beispielsweise eine chronisch entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparats dar, die durch einen Knochen-, Kollagen- und Attachmentverlust gekennzeichnet ist und durch parodontalpathogene Mikroorganismen sowie deren Produkte im subgingivalen Biofilm hervorgerufen wird. Die durch die Immunabwehr ausgeschütteten Entzündungsmediatoren stimulieren dabei wieder die Osteoklastendifferenzierung und hemmen gleichzeitig die Knochenbildung (44). Durch das Saumepithel diffundierende bakterielle Mediatoren wie z.B. Lipopolysaccharide (LPS) aktivieren parodontal ansässige Makrophagen zur Sekretion proentzündlicher Zytokine, insbesondere Interleukin-1 (IL-1), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α) und Interleukin-6 (IL-6) (45). Diese Zytokine bedingen die Infiltration weiterer Immunzellen in das

Entzündungsgebiet, auch Chemotaxis genannt. Für das parodontale Entzündungsgeschehen sind die, durch die genannten Zytokine initiierten Gewebestructiven Vorgänge, von zentraler Bedeutung. IL-1, TNF α und IL-6 aktivieren über eine Steigerung der RANKL-Expression die Osteoklasten, was eine erhöhte Resorption des Alveolarknochens zur Folge hat (46,47). Somit führen proinflammatorische Zytokine bei einer Parodontitis letztendlich zu einer verstärkten Synthese von RANKL, wodurch das RANKL/OPG-Verhältnis zugunsten von RANKL und damit in Richtung einer verstärkten Knochenresorption verschoben wird (48).

1.2.2 Wurzelresorption

Anders als der Knochen unterliegen die Zähne keiner ständigen und zeitlebens anhaltenden Resorption im Sinne eines physiologischen Remodelings. Mit Ausnahme der beim Zahnwechsel stattfindenden Milchzahnresorption ist der Abbau von Zahnhartsubstanz immer ein pathologischer Prozess. Der Begriff Wurzelresorption bezeichnet dabei den progressiven Verlust von Zahnhartgewebe als Folge odontoklastischer Zellaktivität (49).

1.2.2.1 Physiologische Wurzelresorption

Die Milchzahnresorption im Rahmen des Zahnwechsels ist ein physiologischer Prozess und vermutlich genetisch determiniert (50). Die Zahnschubstanz der Milchzähne wird dabei von Odontoklasten abgebaut (51,52). Bis heute ist jedoch nicht vollständig geklärt, welche Vorgänge und Mechanismen dabei die Resorption initiieren, steuern oder unterdrücken. Doch sowohl die zeitliche als auch räumliche Abstimmung des Milchzahnverlustes mit dem Durchbruch des Nachfolgers im gesamten Kiefer legt nahe, dass die Milchzahnresorption und das Durchbrechen des permanenten Zahnkeims eng miteinander verknüpfte Prozesse sind. Die Resorption startet dabei in denjenigen Bereichen der Milchzahnwurzel, die dem permanenten Zahnkeim am nächsten liegen (53,54). Von einigen Autoren wurde daher angenommen, dass unter anderem der Druck des wachsenden und durchbrechenden Zahnkeims die Resorption fördert (55). Dabei soll es zu einer Odontoklastendifferenzierung aus im Blut zirkulierenden Monozyten kommen. Anderen Studien zufolge soll die Resorption jedoch viel mehr durch den Zahnfollikel und die Schmelzpulpa des Zahnkeimes initiiert und reguliert werden,

indem stimulatorische Moleküle, wie Zytokine und Transkriptionsfaktoren ausgeschüttet werden (56–58). Durch die odontoklastische Zellaktivität kommt es zur lakunären Resorption von Knochen und Zahnhartsubstanz. Die Resorption der Milchzähne verläuft dabei nicht kontinuierlich, sondern schubweise (50,51). In den bestehenden Ruhephasen kommt es dabei immer wieder auch zu reparativen Vorgängen in Form von Zement- und Knochenauflagerungen. Die Resorption der Milchzähne weist somit Parallelen zum physiologischen Knochenremodeling auf und scheint auch durch ähnliche Zytokine und Transkriptionsfaktoren reguliert zu sein (50,51,59). Wenn auch meist verspätet werden jedoch ebenso Milchzähne resorbiert, die keinen permanenten Nachfolger besitzen (60). Somit ist davon auszugehen, dass noch weitere Mechanismen bei der Milchzahnresorption eine Rolle spielen. Ein bedeutender Faktor scheint in dieser Hinsicht das parodontale Ligament (PDL) der Milchzähne zu sein, welches einige Unterschiede zum PDL der permanenten Zähne aufweist. Diese Tatsache erklärt gleichzeitig, warum Beeinträchtigungen des PDL im Milchzahngewebe (z.B. durch Trauma) viel häufiger Wurzelresorptionen zur Folge haben als in der permanenten Dentition. PDL-Zellen von Milchzähnen produzieren unter anderem mehr kollagenabbauende Enzyme (wie z.B. Matrix-Metalloproteasen (MMP)) als diejenigen der nachfolgenden Dentition (61). Zudem schwächt die im Wachstum immer größer werdende Kaubelastung das parodontale Ligament zunehmend, bis es dieser irgendwann nicht mehr Stand halten kann und es schließlich zur Nekrose der PDL-Zellen kommt (6). Ausgeschüttete Zytokine rekrutieren daraufhin Odontoklasten, welche die Zahnhartsubstanz resorbieren (62,63). Auch eine vorübergehend abnormale Okklusion, welche durch den voranschreitenden Zahndurchbruch entsteht, kann eine Überbelastung des PDL und somit die Resorption der Milchzahnwurzel zur Folge haben (60).

1.2.2.2 Pathologische Wurzelresorption

Anders als bei den Milchzähnen ist die Wurzelresorption in der permanenten Dentition immer ein pathologischer Prozess. Unbehandelt hat diese zwangsläufig den vorzeitigen Verlust des betroffenen Zahnes zur Folge (64). Bleibende Zähne sind normalerweise durch eine resorptionsresistente Auskleidung auf der Wurzeloberfläche (Wurzelsement) und im Endodont (Prädentin, Odontoblastenschicht) vor resorptiven Vorgängen geschützt (26,65). Eine Beschädigung dieser Schutzschichten, z.B. durch

Trauma, führt zu einer direkten Exposition der darunter befindlichen Dentinschicht, die so für Odontoklasten zugänglich wird und einen Abbau der Zahnhartsubstanz nach sich zieht (66). In der Literatur existieren diverse Klassifikationen von Wurzelresorptionen unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte wie Ätiologie und vorliegende Stimulationsfaktoren (67–69). Üblicherweise werden diese aber anhand ihrer anatomischen Lagebeziehung zur Wurzeloberfläche in interne und externe Resorptionen unterteilt (70). Letztere lassen sich weiter in transiente Resorptionen, Gewebersatzresorptionen, infektionsbedingte Resorptionen und invasive zervikale Resorptionen unterteilen (Tab. 4) (71).

Tab. 4 Klassifikation von Wurzelresorptionen modifiziert nach Kiefner, 2017 (70)

Resorptionsart	Primäre Ursache	Zusätzlicher Stimulus
Externe transiente Resorption	Räumlich begrenzter mechanischer Wurzelzementschaden	
Externe Gewebersatzresorption	Massiver Wurzelzementschaden (> 20% der Wurzeloberfläche)	
Externe infektionsbedingte Resorption	Massiver Wurzelzementschaden	Wurzelkanalinfektion
Externe invasive zervikale Resorption	Räumlich begrenzter Wurzelzementschaden?	Hypoxische Mikroumgebung, ausgelöst durch einen räumlich begrenzten parodontalen Gewebsschaden mit kompromittierter Blutversorgung? Sulkuläre Infektion?
Interne Resorption	Schaden der Prädentinschicht	Wurzelkanalinfektion koronal des resorptiven Defektes und vitales Gewebe apikal davon

Kleine lokalisierte Schäden des Wurzelzements auf der Wurzeloberfläche können, wie im Fall der selbstlimitierenden transienten Resorption, regenerieren. Diese Form der externen Wurzelresorption, die auch Oberflächenresorption genannt wird, findet in der Regel nach leichten Dislokationsverletzungen statt und endet, ohne zusätzliche Stimulation der resorbierenden Zellen, spontan (67,72).

Hingegen findet bei einer massiven Schädigung des schützenden Wurzelzements (mehr als 20% der Wurzeloberfläche) mit ausgedehnten Nekrosen, auch ohne weiteren Stimulus keine Spontanheilung mehr statt (73,74). Die Wurzel wird in die Umbauprozesse des umliegenden Kieferknochens eingebunden. Das Wurzelentin wird dementsprechend durch Odontoklasten abgebaut und die resorbierten Bereiche gleichzeitig durch Knochen ersetzt. Eine Ankylose des betroffenen Zahnes ist die Folge (75). Die Ersatzresorption tritt nach großflächigen Nekrosen des Parodonts und nach Abklingen der entzündlichen Prozesse in der Umgebung der Wurzeloberfläche auf und ist vor allem Folge schwerer Zahntraumata (76).

Grundsätzlich abzugrenzen von der Ersatzresorption, die ohne jeglichen weiteren infektiösen Stimulus progressiv verläuft, ist die infektionsbedingte Wurzelresorption. Bei Schädigungen der schützenden internen oder externen Wurzeloberflächen und dem gleichzeitigen Vorhandensein einer intrakanalären Infektion können Mikroorganismen aus dem Endodont durch Stimulation der resorbierenden Zellen Geschwindigkeit und Art der resorptiven Vorgänge an der Wurzel beeinflussen. Sowohl eine interne als auch eine externe Resorption kann daraus resultieren. Letztere entsteht sobald die Wurzelzementschicht durch den mechanischen Schaden ihre Barrierefunktion nicht mehr erfüllen kann und so bakterielle Toxine über die Dentintubuli in das Parodont gelangen und die dort vorhandenen Odontoklasten zur Resorption stimulieren. Der mikrobielle Stimulus führt, so lange er besteht, zu einer schnell verlaufenden, infektionsbedingten Resorption von Wurzelentin und Knochen entlang der gesamten Wurzeloberfläche. Diese infektionsbedingte externe Form der Wurzelresorption nimmt ohne Therapie einen rapiden und progressiven Verlauf und kann innerhalb von weniger Monaten zur Auflösung der gesamten Wurzel führen. Sie ist meist Folge schwerer Traumata (Intrusion oder Avulsion mit unphysiologischer Lagerung des Zahnes) und anschließend unterlassener Wurzelkanalbehandlung.

Eine mikrobielle Beteiligung parodontalen Ursprungs wird bei zervikalen Resorptionen diskutiert (67). Sie stellen einen Sonderfall der externen Resorption dar. Sowohl die Ätiologie als auch die pathophysiologischen Mechanismen sind dabei nicht vollständig

geklärt. Einige Autoren halten jedoch einen Trigger der resorptiven Vorgänge an der Wurzel durch Bakterien aus dem Gingivasulkus für wahrscheinlich (69). Auch scheint die Morphologie der Schmelz-Zement-Grenze eine Rolle zu spielen und diesen Bereich für Resorptionen zu prädisponieren. Im Vergleich zur externen Resorption tritt die interne Resorption viel seltener auf. Voraussetzung für deren Entstehung ist die Schädigung der schützenden Odontoblasten- und Prädentinschicht im Endodont. Für die Progression der internen Resorption ist der bereits angesprochene anhaltende bakterielle Stimulus im Endodont erforderlich. Um ferner die Versorgung der klastischen Zellen zu gewährleisten, ist zusätzlich das Vorhandensein von vitalem Pulpagewebe apikal der initialen Resorptionslokalisation notwendig (67,77). Die Prognose bleibender Zähne mit Wurzelresorptionen ist oftmals fraglich, bei unterlassener Behandlung jedoch infaust. Bei ausgedehnten Resorptionen bleibt daher nur die Option der Zahnentfernung. Daher kommt der möglichst frühzeitigen Erkennung von Wurzelresorptionen im klinischen Alltag eine große Bedeutung zu.

2 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Auftretende Wurzelresorptionen der permanenten Dentition stellen aufgrund ihrer vielfältigen Ätiologie und den diversen klinischen Erscheinungsbildern eine Herausforderung für die tägliche zahnärztliche Praxis dar. Eine frühe Diagnose und eine sich schnell anschließende adäquate Therapie sind jedoch essentiell für die Prognose des Zahnes. Um diesen optimalen Behandlungsverlauf zu gewährleisten, ist es für den zuständigen Zahnarzt unerlässlich zu verstehen, welche Faktoren und pathophysiologischen Prozesse sowohl bei deren Entstehung als auch bei deren Voranschreiten beteiligt sind. Für eine vorrausschauende und zielgerichtete Therapie, ist zudem das Wissen um die molekulare Regulation dieser Vorgänge von großer Bedeutung. So kann man das Eintreten oder Voranschreiten von Wurzelresorptionen nur verhindern, wenn man die dem Prozess zugrundeliegenden Mechanismen versteht. Obwohl alle zuvor genannten Aspekte die hohe klinische Relevanz dieses Themas darlegen und die Literatur bereits seit fast einem Jahrhundert über das Auftreten von Wurzelresorptionen vor allem nach Zahntraumata berichtet, ist das Wissen über die genaue Pathogenese erstaunlich begrenzt (78). Dies führt dazu, dass die Behandlungsmöglichkeiten wurzelresorbierter Zähne immer noch limitiert sind.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, im Rahmen eines Scoping Reviews möglichst alle bisherigen Erkenntnisse zum vorliegenden Thema aus Studien und Veröffentlichungen zu finden, zu sammeln und im nächsten Schritt entsprechend ihrer Aussagen zu vergleichen und zusammen zu fassen. Diese umfangreiche Literaturarbeit soll neben der Vermittlung von aktuellem und evidenzbasiertem Wissen ein wissenschaftlich fundiertes Grundlagenwerk für weitere Forschungsvorhaben zum Thema Wurzelresorptionen der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des Universitätsklinikums Regensburg darstellen. Ferner soll dadurch dieses in der Literatur bisher wenig beachtete Thema näher beleuchtet und auch noch nicht geklärte Zusammenhänge aufgezeigt werden. Diesbezüglich ist es auch bedeutend herauszustellen, welche Erkenntnisse schon sicher belegt sind, welche kontroversen Aussagen in der Literatur existieren und welche Fragen aus welchen Gründen noch immer ungeklärt bleiben. Diese offenen Fragestellungen und Mängel in den bisherigen Datenbeständen sollen ferner herausgestellt und beschrieben werden. Ziel ist es zudem einzuschätzen, ob weiterführende Forschung auf diesem Gebiet notwendig ist und wo genau diese ansetzen sollte.

3 MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Arbeit stellt einen Scoping Review zum Thema „Pathophysiologische Vorgänge bei Wurzelresorptionen als Folge dentoalveolärer Traumata“ dar. Zu diesem Zweck wurden, wie im nachfolgenden Teil dargestellt, alle verfügbaren Studien zu vorliegender Fragestellung systematisch, durch festgelegte Kriterien in einer breit angelegten Literaturrecherche gesucht, ausgewählt und zusammengefasst.

Scoping Reviews stellen einen innovativen Ansatz dar, vorhandene und fehlende Evidenz für breite medizinische Fragestellungen systematisch abzubilden. Sie erlauben in diesem Zusammenhang die Einschätzung darüber, in welchen Bereichen gesichertes Wissen fehlt und ob weitere Forschung notwendig ist (79).

3.1 Datenerhebung und systematische Literaturrecherche

3.1.1 Formulierung einer konkreten Forschungsfrage

Der vorliegende Review konzentriert sich speziell auf die pathophysiologischen Mechanismen und Vorgänge, die während der Wurzelresorption als Folge von unfallbedingten Zahntraumata ablaufen. Dies schließt zum einen anatomische und histologische Aspekte mit ein, zum anderen sollen aber auch daraus resultierende klinische Fragestellungen beleuchtet werden. Dementsprechend sind die Aspekte „Pathophysiologie“, „Wurzelresorption“ und „Zahntrauma“ die zentralen Punkte der vorliegenden Forschungsfrage. Bei einer Suche in der Datenbank PROSPERO (internationales, prospektives Register des Centre for Reviews and Dissemination für Systematische Übersichtsarbeiten in den Bereichen Medizin, Gesundheitswesen und Sozialfürsorge) konnte kein Review zum entsprechenden Thema gefunden werden (80). Systematische Übersichtsarbeiten zu dem Themengebiet „Wurzelresorption“ finden sich dabei hauptsächlich im Bereich der Kieferorthopädie wieder. Reviews über traumainduzierte Resorptionen sind rar und beschäftigen sich, falls doch vorhanden, nicht explizit mit deren Pathophysiologie. Da eine solche Arbeit somit bisher in der Literatur fehlt, ergibt sich daraus die Notwendigkeit der Forschungsfrage und der Anfertigung dieses Reviews. Trotz eines vorher entwickelten Protokolls, fand hierzu keine abschließende Registrierung in der Datenbank PROSPERO statt, da dieser Review nicht alle Kriterien des PROSPERO-Formats erfüllt. So wurde in dieser Arbeit

bedingt durch die breite Fragestellung, anders als bei klassischen systematischen Reviews, kein direktes „health-related outcome“ untersucht.

3.1.2 Übersetzung der Forschungsfrage in Suchanfragen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine breit angelegte Datenbankrecherche zu der vorliegenden Forschungsfrage durchgeführt, um systematische Fehler bei der Literatursauswahl zu minimieren. Dies bedeutet gleichzeitig das Auftreten von vielen nicht relevanten Treffern während der Suche, die dann intellektuell durchgesehen werden müssen. Bei diesem sensitiven Rechercheprinzip wird somit der Recall der Suche maximiert und die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden aller relevanter Treffer erhöht (81). In der Fragestellung wurden für die Suche die beiden Komponenten „Zahntrauma“ und „Wurzelresorption“ identifiziert. Sie bilden die Basis für die Suche in den einzelnen Informationsquellen. Aus den Treffermengen der identifizierten Suchkomponenten wurde mit dem Booleschen Operator „AND“ die Schnittmenge gebildet. Für die beiden Suchkomponenten wurden in Zusammenarbeit mit einem medizinischen Bibliothekar, der Erfahrung in umfangreichen systematischen Suchen aufweist, umfassend Synonyme identifiziert, die innerhalb der Komponenten mit dem Booleschen Operator „OR“ zusammengefasst wurden. Dabei wurden sowohl datenbankspezifische Schlagworte aus kontrollierten Vokabularien/Thesauri verwendet, als auch Textworte. Die Suchstrategien wurden an die Syntax und sonstigen Eigenschaften der Datenbanken und Suchoberflächen angepasst. Alle Suchterme finden sich detailliert in den Suchhistorien der jeweiligen Datenbanken im Anhang wieder. Bei der Suche wurden keine Einschränkungen bezüglich des Publikationsdatums, der Sprache sowie des Studiendesigns vorgenommen.

3.1.3 Informationsquellen der Recherche und Suchhistorie

Die Suche nach Informationen bediente sich mehrerer verschiedener Quellen. Einerseits erfolgte sie mit Hilfe elektronischer Datenbanken, wie bibliographischen und Volltext-Datenbanken mit einer vorher festgelegten Suchstrategie.

Andererseits fand neben dieser elektronischen Suche zudem eine manuelle Suche statt. Dabei wurden zum einen die Literaturverzeichnisse, die in der Datenbanksuche als am meisten relevant eingestuft wurden, Bücher und Artikel, auf Arbeiten durchsucht, die noch

nicht durch die Datenbankrecherche erfasst wurden. Zum anderen wurde sowohl den im Text ausdrücklich erwähnten Literaturhinweisen nachgegangen als auch auf Artikelempfehlungen anderer Autoren eingegangen. Auf eine Durchsicht von Zeitschriften und Fachkongressberichten wurde auf Grund der sich ergebenden großen Datenmenge durch die Datenbankrecherche, die auch zahlreiche Zeitschriftenartikel lieferte, verzichtet. Eine Suche in Registern klinischer Studien fand nicht statt, da diese thematisch nicht relevant war.

Zusätzlich dazu wurde mit Hilfe der Suchmaschine „Google Scholar“ nach weiteren relevanten Artikeln gesucht um die Treffermenge so, durch noch nicht in der Datenbanksuche erfasste Treffer, zu ergänzen.

3.1.3.1 Datenbanksuche

Die Datenbanksuche als Hauptbestandteil der Recherche zur vorliegenden Arbeit erfolgte am 3. April 2018 und schließt die Datenbanken EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library und Science Citation Index Expanded ein. Diese vier Datenbanken werden in nachfolgender Tabelle 5 zusammenfassend unter Berücksichtigung des Suchzeitraums aufgeführt.

Tab. 5 Datenbanken der Literaturrecherche

Name of the Database	Provider / Interface	Time period covered
EMBASE	Ovid	1974 - 2018
MEDLINE	Ovid	1950 - 2018
Cochrane Library:		
CDRS (Cochrane Database of Systematic Reviews)	Wiley Online Library	1995 - 2018
CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	Wiley Online Library	1948 - 2018
DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effect)	Wiley Online Library	1995 - 2015
NHS Economic Evaluation Database	Wiley Online Library	1994 - 2015
HTA (Health Technology Assessment Database)	Wiley Online Library	1988 - 2015
Science Citation Index Expanded	Web of Science	1965 - 2018

Im Weiteren folgt exemplarisch durch die Tabellen 6 und 7 die Dokumentation der Suchstrategie und der Suchhistorie für die Datenbank MEDLINE. Diese Datenbank erzielte die meisten Treffer bei der Suche. Alle weiteren Suchhistorien für die jeweiligen Datenbanken befinden sich im Anhang und können dort detailliert nachvollzogen werden. MEDLINE ist eine bibliographische Datenbank der National Library of Medicine (NLM). Sie führt Nachweise der internationalen Fachliteratur aus allen Bereichen der Medizin, einschließlich der Zahn- und Veterinärmedizin, der Psychologie sowie des öffentlichen Gesundheitswesens (82).

Die für diese Arbeit vorbereitete Suchstrategie ist in einer Form, die gegebenenfalls leichter weiterentwickelt werden kann, als die von der Such-Plattform exportierte Suchhistorie. Die eingegebenen Suchterme werden gegebenenfalls von der Suchplattform verändert. Die nachfolgend und im Anhang dargestellten Suchhistorien sind jeweils die von der Plattform exportierte Version. Alle Treffer der Datenbanksuche wurden im Anschluss in ein Citavi-Projekt importiert.

Tab. 6 Suche in der Datenbank MEDLINE

Datenbank	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) 1946 to March 28 2018 (ppezv)
Plattform (ggf. incl. Version)	Ovid
Zeitliche Abdeckung der Datenbank	ca. 1950– 2018
Zeitliche Einschränkung	Keine Einschränkung
Standard-Suchfilter	Keine Suchfilter
Sonstige Limits	Keine Limits
Datum der Suche	2018-04-03
Anzahl der Treffer (vor Dublettenentfernung)	2124

Tab. 7 Suchhistorie für die Datenbank MEDLINE (Ovid-Syntax)

Suchschritt	Suchbefehl	Trefferzahl
1	exp tooth resorption/ or ((tooth or teeth or dens or dentes or canin\$ or incisor\$ or incisivi or cuspid\$ or bicuspid or premolar\$ or molar\$ or dental or cervix or cervic\$ or root\$ or cement\$) adj6 (resorpt\$ or resorb\$)).ti,ab. or ((EARR or ERR) and tooth).ti,ab. or ((exp cytokines/ or cytokine\$.ti,ab.) and (resorpt\$ or resorb\$).ti,ab.) or (odontoclast\$ or cementoclast\$).ti,ab. or (osteoclasts/ or Osteoprotegerin/ or RANK Ligand/) or (osteoclast\$ or Osteoprotegerin or RANK Ligand or RANKL or Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B).ti,ab. or osteolysis/ or osteoly\$ or ((bone\$ or alveol\$) adj3 (loss\$ or resorpt\$ or resorb\$ or atroph\$)).ti,ab.	90814
2	exp tooth injuries/ or tooth replantation/ or ((tooth or teeth or dens or dentes or canin\$ or incisor\$ or incisivi or cuspid\$ or bicuspid or premolar\$ or molar\$ or dental) adj6 (luxat\$ or subluxat\$ or contus\$ or dislocat\$ or exarticulat\$ or intrus\$ or extrus\$ or avuls\$ or ankylos\$ or trauma\$ or injur\$ or fractur\$ or replant\$ or reimplant\$ or re-implant\$ or auto transplant\$ or autotransplant\$)).ti,ab. or ((root or dentoalveol\$ or alveol\$ or periodontal ligament\$ or periodontium or periodontal pocket\$) adj6 (contus\$ or ankylos\$ or trauma\$ or injur\$ or fractur\$)).ti,ab.	25784
3	1 and 2	2124

3.1.3.2 Manuelle Suche

Die Durchsicht der Literaturverzeichnisse der in der Datenbanksuche gefundenen und bezüglich des Themas als am relevantesten eingestuften Publikationen, macht den Hauptteil der manuellen Suche dieses Reviews aus und wurde von der Autorin durchgeführt. Es wurde darauf verzichtet, die Literaturlisten sämtlicher in der Datenbanksuche gefundenen Veröffentlichungen nach neuen Quellen durchzusehen. Dies hätte zu einer enormen Ausweitung des Arbeitsaufwandes geführt hätte, welcher nicht im Verhältnis zum erwarteten Gewinn stand.

Die dadurch zusätzlich gefundenen relevanten Artikel wurden anschließend dem Citavi-Projekt hinzugefügt, das bereits die Treffer aus der Datenbanksuche enthielt und wurden anschließend ebenso weiterverarbeitet. Der Import von möglichen Projektdubletten wurde dabei von Citavi grundsätzlich verhindert und konnte somit ausgeschlossen werden. Mehrere relevante Artikel enthielten auch konkrete Literaturhinweise und Quellenangaben im Text oder sogar ausdrückliche Empfehlungen des Autors. Auch diesen wurde nachgegangen und die relevanten Treffer wurden dem Citavi-Projekt hinzugefügt.

Um zusätzlich das Übersehen von Informationen zu verhindern, wurde ergänzend dazu, die Liste an Veröffentlichungen der meist zitierten Autoren zu vorliegendem Thema, nach weiteren hilfreichen Artikeln durchgesehen. Eine Auflistung der entsprechenden Autoren befindet sich im Anhang.

Die Suche nach Dissertationen und somit grauer Literatur erfolgte parallel zur Datenbanksuche im Katalog der deutschen Nationalbibliothek. Unter folgender URL wurde im Online-Katalog mit der Eingabe der Stichwörter „Wurzelresorption“ und „root resorption“ in das Suchfeld gesucht:

https://www.dnb.de/DE/Home/home_node.html

Ergänzend dazu erfolgte gleichzeitig die Recherche mittels der Suchmaschine „Google Scholar“. Sie dient der allgemeinen Literaturrecherche wissenschaftlicher Dokumente und ist unter folgender URL erreichbar:

<https://scholar.google.de/>

Mit Hilfe der gleichen Suchterme wie bei der Datenbanksuche, ergänzt durch entsprechende deutsche Stichwörter, konnte vor allem ein Zugewinn an deutschsprachigen Fachartikeln, Leitlinien und Büchern verbucht werden. Zudem lieferte die Suche mittels Google Scholar Promotionsschriften mit ähnlichen Forschungsfragen und konnte dadurch zusätzlich die Treffermenge erhöhen. Folgende Tabelle 8 zeigt die entsprechend ergänzten deutschen Suchterme bei der Suche mittels der Suchmaschine „Google Scholar“.

Tab. 8 Verwendete deutsche Suchterme in der Suchmaschine Google Scholar

Wurzelresorption
Wurzelresorption Zahntrauma
Wurzelresorption Pathophysiologie
Wurzelresorption Osteoklast
Wurzelresorption Odontoklast
Wurzelresorption RANKL
Osteoklastendifferenzierung
Wurzelresorption Replantation
Wurzelresorption Zytokine
Wurzelresorption Milchzähne

3.2 Datenmanagement und Auswertung

Nach der Recherche wurden die Dateien mit den Treffern der jeweiligen Suchen in ein Citavi-Projekt importiert. Bei Citavi handelt es sich um ein Programm zur Literaturverwaltung und Wissensorganisation. Citavi kombiniert dabei die Verwaltung von Literaturangaben und Volltexten mit Funktionen zur Wissensorganisation. Es können somit verschiedene Dokumenttypen gesammelt, verwaltet, gespeichert und inhaltlich erschlossen werden. Es ist in diesem Zusammenhang möglich, die importierten Treffer in Citavi in unterschiedliche Kategorien einzuteilen und sie somit anhand verschiedener Aspekte (Herkunft, Relevanz, Themen) zu sortieren. Auf diese Weise ist es möglich einen Überblick über die große Dokumentenmenge zu behalten und diese gleichzeitig sukzessiv zu strukturieren. Dementsprechend wurden zunächst alle importierten Treffer in Citavi per Kategorie jeweils ihrer Herkunft (Name der Datenbank, Google Scholar, Literaturlisten usw.) zugeordnet. Dies dient der Reproduzierbarkeit. Die anschließende Weiterverarbeitung der Treffer erfolgte zunächst durch die Entfernung auftretender Duplikate und schließlich durch die Zuordnung bezüglich ihrer jeweiligen Relevanz in verschiedene Kategorien.

3.2.1 Weiterverarbeitung der Treffer und Deduplizierung

Für die Deduplizierung wurden zunächst alle Treffer aus den Datenbanksuchen und der manuellen Suche in eine Kategorie „Relevanz > Screening von Titel und Abstract > noch nicht beurteilt“ kopiert. Die dabei auftretenden Duplikate wurden dementsprechend im Anschluss in eine Kategorie „Relevanz > Screening von Titel und Abstract > aussortierte Dubletten“ verschoben. Die dabei übriggebliebenen Treffer wurden anhand ihres Abstracts und des Titels je nach Relevanz weiter in eine der drei folgenden Kategorien verschoben:

- „Relevanz > Screening von Titel und Abstract > Relevant“
- „Relevanz > Screening von Titel und Abstract > Nicht Relevant“
- „Relevanz > Screening von Titel und Abstract > Relevanz unklar, Volltext notwendig“

Im nächsten Schritt der Verarbeitung wurden alle Artikel, die bei dieser Vorauswahl anhand ihres Titels und Abstracts relevant erschienen, oder deren Relevanz sich als unklar erwies, anschließend nochmals anhand ihres Volltextes beurteilt und wieder in entsprechende Kategorien verschoben:

- „Relevanz > Screening anhand des Volltextes > Relevant“
- „Relevanz > Screening anhand des Volltextes > Nicht Relevant“
- „Relevanz > Screening anhand des Volltextes > Bedarf weiterer Klärung“

Die Kriterien für die Zuordnung zu den einzelnen Relevanz-Kategorien wurden vorher festgelegt und werden unter Punkt 3.2.1.1 und Punkt 3.2.1.2 näher ausgeführt. Die Einteilung erfolgte somit anhand erarbeiteter Vorgaben. Zunächst unklare Treffer, wurden letztlich nach Rücksprache mit der Betreuerin bezüglich Ihrer Relevanz beurteilt.

3.2.1.1 Ausschlusskriterien für die Literatur

Die Selektion der Artikel orientierte sich grundsätzlich an deren Relevanz bezüglich der Forschungsfrage. Ein Ausschluss anhand des Studiendesigns fand nicht statt. Ausschlusskriterien für die geprüfte Literatur waren somit in erster Linie ein gänzlich fehlender Bezug zur Pathophysiologie der Resorption von Knochen und Zahnhartsubstanz und zur Traumatologie der Zähne. So ergaben sich bei der Suche durch ihre relativ breite Auslegung zahlreiche Treffer, die keine Informationen bezüglich eines dieser beiden Themengebiete liefern konnten.

Zahlreiche Treffer lieferte die Suche auch für Resorptionen im Bereich der Veterinärmedizin. Diese brachten nach Durchsicht des Volltextes keine zusätzlichen relevanten Informationen und wurden somit als „nicht relevant“ aussortiert.

Eine spezifischere Sortierung war hingegen bei den Treffern im Bereich der Zahnmedizin notwendig. Ein Beispiel hierfür sind die kieferorthopädisch induzierten Wurzelresorptionen. Diese wurden nicht von vorneherein kategorisch durch ihren fehlenden Bezug zum Zahntrauma aussortiert. Jedoch wurden weiterhin diejenigen Artikel ausgeschlossen, die keine näheren Informationen über die pathophysiologischen Mechanismen während der Resorption enthielten und sich ausschließlich auf klinische kieferorthopädische Apparaturanwendungen bezogen. Ebenso zahlreiche gefundene Fallberichte über Knochenresorptionen im Rahmen der Implantatprothetik wurden aussortiert, da sie keine Informationen über die Pathophysiologie der Resorption enthielten. Im Gegenzug wurden jedoch auch rein klinische Fallberichte über traumatische Zahnverletzungen, ohne näheren Bezug zur Wurzelresorption, ausgeschlossen. Gefunden wurden diese Artikel bei der Datenbanksuche, weil sie jeweils durchaus die Wörter „Wurzelresorption“ und „Zahntrauma“ enthielten, jedoch nichts Näheres zum Thema betragen konnten.

Zusätzlich wurden Studien ausgeschlossen, die in ihrer Darstellung die Nachvollziehbarkeit nicht beachteten oder nicht aktuell waren. So wurden auch Artikel, die bereits einen zeitlich aktuelleren Nachfolger besitzen oder mehrfach veröffentlicht wurden, aussortiert.

3.2.1.2 Einschlusskriterien für die Literatur

Neben diesen Ausschlusskriterien fanden sich entsprechend auch einige Kriterien, die die Artikel für diesen Review relevant machten. Eingeschlossen wurden somit diejenigen Artikel, die nicht primär traumainduzierte Wurzelresorptionen beschrieben, jedoch im Sinne der Arbeit trotzdem einen detaillierten Einblick in die Resorptionsprozesse liefern konnten. Während sich dadurch zum Beispiel einige Artikel über die kieferorthopädisch induzierte Wurzelresorption oder die Milchzahnresorption als relevant erwiesen, lieferten andere Artikel zu diesem Thema, wie bereits angesprochen, keine hilfreichen Informationen. Auch zahlreiche Studien zur Biologie, Physiologie und Histologie des Knochens fanden Beachtung, da sich diese nach Durchsicht als äußerst informativ und dadurch essentiell für diese Arbeit erwiesen. Somit erfolgte die Selektion individuell für jeden Artikel nach diesen festgelegten Kriterien. Dies führte letztlich systematisch zur Ermittlung derjenigen Artikel mit dem höchsten Informationsgehalt zum vorliegenden Thema. Die folgende Tabelle 9 fasst sowohl die Ausschlusskriterien als auch die Einschlusskriterien für die Literatur als Übersicht zusammen. Dieselben Kriterien wurden auch angewandt, um bei der Handsuche relevante Artikel zu identifizieren.

Tab. 9 Aus- und Einschlusskriterien für die Literatur

Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien
Gänzlich fehlender Bezug zur Traumatologie und Pathophysiologie der Wurzelresorption	Detaillierter Einblick in die Pathophysiologie der Resorption der Wurzel/ des Knochens ohne direkten Traumabezug
Milchzahnresorptionen ohne Informationen über die Pathophysiologie	Milchzahnresorptionen mit Informationen über die Pathophysiologie
Klinische Darstellung von Traumafällen ohne weitere Informationen über Wurzelresorptionen	Klinische Darstellung von Traumafällen mit zahlreichen Informationen über Wurzelresorptionen
KFO- induzierte Resorption ohne Informationen über die Pathophysiologie	KFO- induzierte Resorptionen mit Informationen über die Pathophysiologie
Wurzelresorptionen in der Veterinärmedizin	
Knochenresorptionen in der Implantatprothetik ohne Informationen über den genauen Resorptionsprozess	Knochenresorptionen mit ausführlichen Informationen über die Biologie, Histologie und Physiologie
Aktuellerer Nachfolger verfügbar	

3.2.1.3 Übersicht der Treffermengen

Die vorliegende Arbeit und deren durchgeführte systematische Literaturrecherche erfolgten unter Berücksichtigung des PRISMA-Statements (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Dieses Statement stellt einen, von internationalen Experten entwickelten Leitfaden, zum Verfassen von systematischen Reviews und Meta-Analysen dar (83). Durch einige Veränderungen und Ergänzungen kann es auch auf Scoping Reviews übertragen werden. Es besteht im Fall des Scoping Reviews aus einer im Anhang dargestellten Checkliste mit 22 zu berücksichtigenden Punkten, sowie einem Flussdiagramm zur Dokumentation der einzelnen Phasen der Übersichtsarbeit (84). Das in folgender Abbildung 1 dargestellte und auf diese Arbeit angepasste Flussdiagramm, fasst die Ergebnisse der erfolgten Suche in allen Informationsquellen zusammen. Darin enthalten ist neben der Datenbanksuche auch die Anzahl der Treffer der manuellen Suche. Weiterhin beschreibt es die jeweiligen Treffermengen während der einzelnen Schritte der bereits beschriebenen Weiterverarbeitung. Am Ende dieses Prozesses blieben demnach diejenigen Studien übrig, die anschließend in die qualitative Zusammenfassung eingeschlossen wurden. Die folgende Abbildung macht deutlich, dass die Datenbanksuche die meisten Treffer für diesen Review generierte. Die manuelle Suche erbrachte nichtsdestotrotz wichtige zusätzliche Treffer, vor allem in Form von Dissertationen oder Büchern, die somit die Suche ergänzen konnten. Nach Entfernung aller Duplikate blieben zunächst 3086 Treffer übrig. Diese wurden dann anhand ihres Titels und Abstracts auf Relevanz überprüft. Die übrigen 1637 Treffer wurden dann nochmal anhand ihres Volltextes auf Eignung überprüft. Zu diesem Zweck war zunächst die Beschaffung der Literatur erforderlich, die einen hohen Rechercheaufwand erforderte. Anhand der bereits dargestellten Ausschlusskriterien erwiesen sich schließlich 803 Artikel als nicht relevant. Somit konnten letztlich 834 Treffer bei der qualitativen Zusammenfassung berücksichtigt werden.

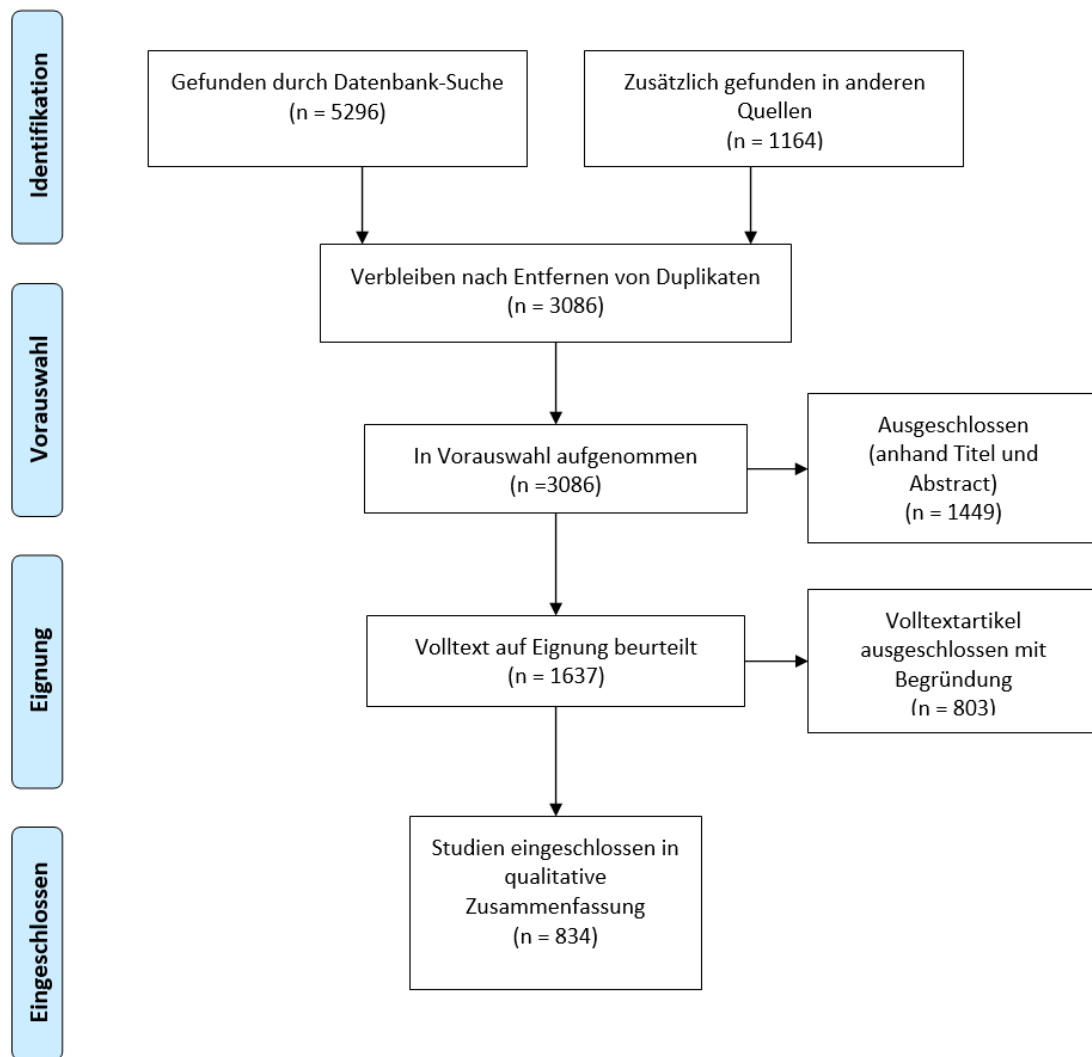


Abb. 1 PRISMA-Flussdiagramm modifiziert nach Moher et. al., 2009 (83)

3.2.2 Extraktion und Interpretation der Informationen

Die 834 übriggebliebenen relevanten Volltexte wurden beim Durchsehen der Treffer bereits in Citavi, je nach primärem Inhalt, ersten verschiedenen Themenkategorien zugeordnet:

- Anatomische und histologische Grundlagen
- Regulation und Pathogenese
- Ätiologie

Angelehnt an diese Kategorisierung ergab sich die erste grobe Gliederung für den Ergebnisteil dieses Reviews durch sukzessive Durchsicht der Literatur. Die relevanten Informationen wurden von der Autorin aus den Artikeln extrahiert und je nach Themengebiet den einzelnen Gliederungspunkten zugeordnet. Durch das Bearbeiten jedes weiteren Artikels, wurden die einzelnen Gliederungspunkte bezüglich ihres Inhalts weiter ausgearbeitet und entsprechende Aspekte ergänzt. Kontroverse Aussagen und ungeklärte Sachverhalte zu den jeweiligen Themengebieten in den einzelnen Studien, konnten auf diese Weise direkt aufgezeigt und gegenübergestellt werden. Es fiel zudem auf, dass sich zahlreiche der Artikel und Studien anhand ihrer Quellen und Aussagen stark ähnelten und dadurch kaum neue Ergebnisse lieferten. In diesen Fällen wurden nur exemplarisch einzelne Arbeiten zitiert, woraus die letztliche Quellenanzahl resultiert. Die folgenden Ergebnisse bilden somit eine komprimierte Zusammenfassung aller Informationen der gesichteten und eingeschlossenen Literatur.

4 ERGEBNISSE

Die folgenden Ergebnisse stellen eine übersichtliche und komprimierte Zusammenfassung jener Artikelinhalte dar, die in der zuvor dargestellten systematischen Literaturrecherche bis zu diesem Zeitpunkt zu dem vorliegenden Thema gesammelt und extrahiert werden konnten (Stand: 03.04.2018).

4.1 Ätiologie von Wurzelresorptionen

Die Entstehung und Ausbildung verschiedener Arten von Wurzelresorptionen ist laut mehrerer Autoren grundsätzlich an zwei Voraussetzungen geknüpft: zum einen dem Eintreten einer initialen Verletzung und zum anderen dem anschließenden Fortbestehen eines bestimmten Stimulus (67,68). Eine dieser Voraussetzungen allein, reicht laut den Autoren jedoch nicht für die Ausbildung einer Resorption aus (69).

Durch eine Verletzung wird zunächst die protektive Schicht der Zahnwurzel beschädigt (66). Dabei handelt es sich um nicht mineralisiertes Gewebe, das als sogenanntes Präzement die Wurzeloberfläche bedeckt, oder als Prädentin den Wurzelkanal von innen auskleidet. Insbesondere bei Zahntraumata, aber auch durch chirurgische oder parodontale Eingriffe, erfolgt die Verletzung mechanisch (73). Dabei werden die Zementoblasten durch die entsprechend einwirkende Kraft entweder direkt zerstört, oder deren Nekrose resultiert aus einer nachfolgenden Kompromittierung der Versorgung des PDL und der Pulpa (85). Durch die Beschädigung und Entfernung des Wurzelzements wird die darunter liegende mineralisierte Dentinoberfläche der Zahnwurzel freigelegt und für die Osteoklasten und somit für den Resorptionsprozess zugänglich (86). Ebenso kann ein hoher Gewebedruck, der auf die Zahnwurzel wirkt und etwa durch impaktierte Zähne, Zysten oder Tumore hervorgerufen wird, ursächlich für den mechanischen Schaden der protektiven Schicht sein (87,88). Die Verletzung kann jedoch auch chemischer Natur sein und durch reizende und ätzende Substanzen iatrogen bedingt werden, wie zum Beispiel durch 30%ige Wasserstoffperoxide, die beim intrakoronalen Bleaching verwendet werden (89). Wissenschaftler konnten zeigen, dass die für die Resorption verantwortlichen Osteoklasten ausschließlich an mineralisierte Gewebsoberflächen binden. Durch die Verletzung und Abtragung des Präzements oder des Prädentins, können sie sich plötzlich an der mineralisierten, ungeschützten Dentinoberfläche anheften und den Resorptionsprozess initiieren

(26,77,90,91). Welcher Wurzelresorptionstyp schließlich stattfindet, hängt dabei von der Art und Stärke der initialen Verletzung, dem Wurzelwachstumsstadium und dem Zustand der Pulpa der betroffenen Zähne ab (92). Während mehreren Arten von Resorptionen eine gleiche oder ähnliche initiale Verletzung vorausgeht, ist für deren weiteren Verlauf und deren Therapiemöglichkeiten der anschließend vorherrschende Stimulationsfaktor bestimmend. Dies beruht auf der Tatsache, dass die Resorptionszellen während der Phagozytose einzelner Bestandteile der Zahnschmelze eine stetige Stimulation benötigen (93). Das alleinige Vorliegen des entblößten mineralisierten Gewebes ist somit für das Voranschreiten der Resorption nicht ausreichend. Der Prozess ist ohne weiterführende Erregung der Zellen selbstlimitierend und endet spontan innerhalb von 2-3 Wochen (94). Dies erklärt gleichzeitig, warum neben den progressiven Formen der Wurzelresorption, auch nur zeitlich begrenzte Resorptionen beobachtet werden können. Ist nach einem leichten Trauma, wie z.B. einer Konkussion, der Gewebsschaden des Parodonts ($< 20\%$ der Wurzeloberfläche) sowie des Endodonts (kein Abriss der apikalen Gefäßversorgung mit nachfolgender Nekrose der Pulpa) gering und liegt somit auch kein weiterer Stimulus für die klastischen Zellen vor, erfolgt lediglich eine eng begrenzte Immunreaktion mit lokalisierter Resorption. Es schließt sich letztlich eine Reparatur mit zementähnlichem Gewebe durch benachbarte, noch intakte Zementoblasten und Zellen des umgebenden Gewebes an. Man spricht hierbei auch von einer transienten Wurzelresorption (67). Sind jedoch weitere Faktoren vorhanden die den Resorptionsprozess unterhalten, ist die Resorption progressiv und kann letztendlich die gesamte Zahnwurzel betreffen und diese in kürzester Zeit auflösen. Zu diesen angesprochenen Faktoren zählen anhaltende mechanische Reize, ein gesteigerter Gewebedruck, Infektionen des Endodonts und des Parodonts, sowie bestimmte Systemerkrankungen (95).

Eine durch ein vorangegangenes Zahntrauma hervorgerufene Wurzelfraktur kann dementsprechend zu unphysiologischen scharfen Ecken und Kanten führen, die durch die Irritation des Gewebes, als Stimuli für die Resorptionszellen dienen. Diese scharfen Kanten werden daraufhin selektiv von den klastischen Zellen resorbiert und die Resorption stoppt erst, sobald die Kanten durch den Materialabtrag abgerundet sind und somit keine weitere Irritation des Gewebes mehr stattfindet (67).

Ein erhöhter Gewebedruck ist gleichermaßen sowohl ursächlich für die initiale Verletzung der Wurzeloberfläche als auch der stimulierende Faktor für die klastischen Zellen des voranschreitenden Resorptionsprozesses. Er entsteht unter anderem durch

impaktierte Zähne bedingt durch den Zahnwechsel (96). Häufig von dieser Art der Resorption betroffene Zähne, sind der obere laterale Inzisivus (beim Durchbruch des oberen Eckzahnes) sowie die unteren zweiten Molaren (beim Durchbruch der Weisheitszähne). Aber auch der Wurzel naheliegende neoplastische Prozesse wie Tumore, Zysten und Granulome können durch den entstehenden erhöhten Gewebedruck zu Resorptionen führen (97,98). In diesem Zusammenhang sind es in der Regel die langsam wachsenden Tumore, wie Ameloblastome und Riesenzelltumore, die Wurzelresorptionen auslösen können. Schnell wachsende Tumore führen weitaus seltener zu Wurzelresorptionen (67). Ein erhöhter Gewebedruck wird ebenso im Rahmen der kieferorthopädischen Therapie während der aktiven Zahnbewegung erzeugt, indem dadurch verstärkt Kraft auf die Wurzeln ausgeübt wird (99). Eine daraus resultierende Komplikation stellt die apikale Wurzelresorption dar. Der kontinuierliche Druck stimuliert die resorbierenden Zellen im apikalen Drittel der Wurzeln und kann somit zu deren signifikanten Kürzung führen. Diese Zähne sind jedoch meist asymptomatisch und die Pulpa bleibt vital. Letztes kann lediglich dann nicht mehr gegeben sein, wenn der entstehende Druck so groß ist, dass er die apikale Blutzufuhr des Zahnes beeinträchtigt (95). Auch okklusale Überbelastungen können Wurzelresorptionen verursachen. So konnte beobachtet werden, dass zu große okklusale Kräfte dazu in der Lage sind, die Fähigkeit zur eigenständigen Reparatur von Zahnhartgewebe zu unterbinden und somit Resorptionen begünstigt werden (100). Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien, dass auch Zähne mit unterbelastetem Parodont durch die Stellung in Non-Okklusion zu Resorptionen neigen, während Zähne unter physiologischer Kaubelastung keine Resorptionen aufwiesen (101).

Infektionsbedingte externe Wurzelresorptionen mit schneller und progressiver Tendenz lassen sich vor allem nach schweren Zahntraumata wie Intrusionen und Avulsionen beobachten. Dadurch kommt es nach Kontusion oder Abriss der Gefäße zur einer Unterbindung der apikalen Versorgung der Pulpa, was anschließend zu deren Nekrose führt (102–104). Die damit schließlich einhergehende bakterielle Infektion der Pulpa sorgt durch die auftretenden Mikroorganismen und deren Toxine als Stimulus für die Resorptionszellen und somit für ein rasches Voranschreiten der Resorption. Durch die Dentintubuli gelangen diese Stoffe schließlich an die bereits verletzte Wurzeloberfläche, die in diesem Zustand ihre Barrierefunktion nicht mehr aufrechterhalten kann und stimulieren die sich dort befindenden Osteoklasten (94).

Auch für die Progression der internen Resorption ist ein bakterieller Stimulus durch infiziertes, nekrotisches Pulpagewebe koronal des resorptiven Geschehens zwingende Voraussetzung (95). Bakterien können die Pulpa zudem über die Dentinkanälchen, kariöse Läsionen, Frakturen und Seitenkanäle erreichen. Zusätzlich ist das Vorhandensein von vitalem Gewebe apikal der initialen Resorptionslokalisation Voraussetzung, um die Versorgung der klastischen Zellen mit Nährstoffen sicherzustellen (77). Auch dies wird durch die Dentintubuli gewährleistet. Die Autoren sprechen letzteren somit eine Schlüsselfunktion in der Entstehung interner Resorptionen zu. Sobald jedoch entweder kein vitales Gewebe oder kein bakterieller Stimulus mehr vorhanden ist, stoppt die Resorption. Das gleichzeitige Auftreten dieser beiden Voraussetzungen ist somit für die Progression der internen Resorption unerlässlich. Die Konstellation der benötigten Umstände ist jedoch äußerst rar. Dies erklärt wiederum warum die interne Resorption, im Vergleich zu anderen Resorptionsarten, eher selten in Erscheinung tritt (67). Obwohl die Ätiologie der internen Resorption noch nicht vollständig erforscht ist, werden Traumata, Parodontalerkrankungen, kariöse Veränderungen der Zahnhartsubstanz und chronische Entzündungen der Pulpa als mögliche Faktoren diskutiert. Auch vital erhaltende Maßnahmen (z. B. die Überkappung der Pulpa) und iatrogene Faktoren, wie eine präparationsbedingte Wärmeentwicklung oder kieferorthopädische Behandlungen, werden in Betracht gezogen. Dabei scheint jedoch das Zahntrauma gemäß zahlreicher Studien die wahrscheinlichste aller Ursachen für diese pathologische Veränderung zu sein (105).

Darüber hinaus scheinen auch Mikroorganismen aus dem parodontalen Sulkus Resorptionsvorgänge weiter unterhalten zu können. Dieser Zusammenhang wird vor allem bei der externen zervikalen Resorption kontrovers diskutiert (67,95). Einige Autoren betrachten die Mikroorganismen aus dem Sulkus als notwendigen Faktor für die Entstehung einer solchen Resorption (69). Zudem soll die Morphologie der Schmelz-Zement-Grenze bei dieser Resorptionsform eine entscheidende Rolle spielen. Untersuchungen zu Folge zeigen sich dort irreguläre Verläufe, bei denen Schmelz und Zement nicht aneinandergrenzen oder sich überlappen, sondern exponiertes Dentin in der Zervikalregion vorliegt und somit diese Region für die Entstehung zervikaler Resorptionen prädisponiert (106). Neben kieferorthopädischen Behandlungen und dem internen Bleaching, werden jedoch hauptsächlich Zahntraumata mit Verletzungen des Parodonts im zervikalen Bereich des Zahnes, zu den wichtigsten Ursachen gezählt

(107,108). Andere Autoren wie Heithersay, weisen hingegen eine primäre mikrobielle Beteiligung zurück. Sie sehen den Prozess eher als zunächst aseptische Invasion eines fibrovaskulären Gewebes ins Dentin im Sinne eines benignen Tumors mit lediglich sekundärer mikrobieller Beteiligung (109). Weitere Untersuchungen konnten zeigen, dass durch einen räumlich begrenzten parodontalen Gewebsschaden die Blutversorgung unterbunden wird. Es entwickelt sich daraufhin eine hypoxische Mikroumgebung, welche den resorptiven Prozess auszulösen scheint. In diesem Zusammenhang ist ebenfalls eine Aktivierung durch Mikroorganismen aus dem Sulkus im Gespräch (110,111). Somit ist die Ätiologie der externen zervikalen Resorption noch nicht vollständig verstanden und bedarf weiterer Klärung.

Die Ersatzresorption stellt in Bezug auf ihre Ätiologie eine Sonderform dar. Trotz ihrer progressiven Tendenz, bei der es nach ausgedehnten Nekrosen des parodontalen Ligaments durch schwere Traumata nach und nach zu einer vollständigen Umwandlung des Dentins zu Knochen kommt, sind keine zusätzlichen Stimulationsfaktoren für den Resorptionsprozess bekannt. Sie tritt dementsprechend erst nach Abklingen der entzündlichen Reaktion in der Umgebung des Wurzelgewebes auf und lässt sich somit nicht auf einen bakteriellen Stimulus zurückführen. Vielmehr wird die Zahnwurzel durch den durch die Verletzung entstandenen direkten Kontakt zwischen Knochen und Dentin in den Vorgang des sogenannten Bone Remodeling involviert. Dabei durchlaufen die vorhandenen Zug- und Druckspannungslinien im Knochen schließlich allmählich auch die Zahnwurzel, welche gemäß der neuen Kraftverteilung fortlaufend zu Knochen umgebaut wird. Die Ersatzresorption sollte somit laut einiger Autoren nicht als pathologischer Prozess verstanden werden, sondern eher als „Fehler“ der in den Umbauprozess des Knochens involvierten Zellen (67,95). Diese Zellen sind durch den direkten Kontakt beider Gewebe, aufgrund des nun fehlenden Desmodontalspalts, nicht mehr in der Lage Wurzeldentin von Alveolarknochen zu unterscheiden. Die Gewebersatzresorption schreitet schließlich bis zum vollständigen Ersatz des Wurzeldentins durch Knochengewebe fort, bis es zur Fraktur und zum Verlust der Zahnkrone kommt (72). Es kommt somit zu einer Art reparativen Neubildung von Knochen (70). Die Geschwindigkeit dieses Vorgangs hängt dabei stark vom Alter des Patienten ab und vollzieht sich bei Jugendlichen weitaus rascher als bei älteren Menschen (112). Da die heutigen Therapiekonzepte für Wurzelresorptionen hauptsächlich auf die Beseitigung des anhaltenden Stimulus abzielen, konnte für die bereits eingetretene Ersatzresorption, bis heute noch kein erfolgsversprechendes

Therapiekonzept vorgestellt werden. In der Literatur finden sich lediglich Präventionsstrategien, welche die weitere Schädigung des PDL nach vorangegangener Verletzung verhindern und somit das Ausmaß des Schadens minimieren sollen (113). Schließlich kann es auch im Rahmen von bestimmten systemischen Erkrankungen zu Wurzelresorptionen kommen. In der Regel zeigt die Zahnwurzel jedoch selbst bei Krankheitsbildern, die bekannterweise die Resorption von Knochengewebe zur Folge haben, eine bemerkenswerte Resistenz. Wenige systemische Erkrankungen und endokrine Störungen gehen jedoch auch mit der Resorption von Zahnhartsubstanz einher. Beobachtet wurde dieser Zusammenhang unter anderem sowohl bei dem Hypo- als auch Hyperparathyreoidismus, der Kalzinose und der Gaucher-Krankheit. Zudem ist das Turner-Syndrom, die Paget-Krankheit und der Herpes Zoster als mögliche Ursache anzuführen (95). Wurzelresorptionen finden bei systemischen Erkrankungen in der Regel am Apex des Zahnes und bilateral im Kiefer statt.

Es gibt somit zahlreiche lokale als auch systemische Faktoren, die für die Entstehung von Wurzelresorptionen verantwortlich sind. Finden diese jedoch ohne auffindbare oder bekannte Ursache statt, spricht man von sogenannten idiopathischen Wurzelresorptionen. Es wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt in der Literatur jedoch vergleichsweise wenige Fälle vorgestellt. Dabei traten die Resorptionen sowohl an einem Zahn als auch an mehreren Zähnen auf und stellten aufgrund ihrer überwiegenden Symptomlosigkeit meist einen radiologischer Zufallsbefund dar (114). Lediglich in wenigen Fällen klagten die betroffenen Patienten über eine erhöhte Mobilität der betroffenen Zähne. Es zeigten sich dabei zwei Typen von Resorptionen: ein zervikaler Typ, bei dem die Resorption von zervikal in Richtung Pulpa fortschreitet, sowie ein apikaler Typ, der sich nach koronal ausbreitet und zu einer sukzessiven Verkürzung der Wurzel führt (115).

Bezüglich ihrer Ätiologie unterscheiden sich somit die vorgestellten Formen der Wurzelresorption. Während die Mechanismen der Resorption, als Folge dentaler Traumata, wenig erforscht sind, finden sich des Öfteren Veröffentlichungen zu kieferorthopädisch induzierten Resorptionen. Laut einiger Autoren gibt es in diesem Zusammenhang bisher keine direkten Hinweise dafür, dass sich der im Weiteren näher erläuterte Resorptionsprozess, morphologisch sowie histologisch bei den einzelnen Formen voneinander unterscheidet (116,117).

4.2 Histologische Grundlagen der Wurzelresorption

4.2.1 Beteiligte Zellen

An der durch Zahntraumata ausgelösten Resorption von Knochen und Zahnhartsubstanz sind im menschlichen Körper verschiedene Zellen mit jeweils unterschiedlichen Aufgaben beteiligt. Neben Osteoklasten und Odontoklasten, die als einzige Zellen die Fähigkeit zur Resorption besitzen sollen und somit die direkte resorptive Aktivität übernehmen, sind jedoch auch Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen in diesen Prozess involviert (115,118,119). Somit stellt der Resorptionsprozess ein aufwendiges Zusammenspiel zwischen klastischen Zellen, Immunzellen und Hartgewebsstrukturen dar.

4.2.1.1 Osteoklasten

Osteoklasten werden als mehrkernige Riesenzellen beschrieben, die einen Durchmesser von 30-100 µm besitzen und dazu in der Lage sind Knochensubstanz zu resorbieren (120). Einige Autoren schreiben ihnen diesbezüglich sogar die exklusive Fähigkeit zur Knochenresorption zu (24). Osteoklasten nehmen demnach sowohl eine zentrale Rolle im physiologischen Bone Remodeling ein als auch bei der Entzündungsreaktion auf pathologische Prozesse im Körper, wie z.B. Infektionen. So sind sie beispielsweise in die Knochenresorption als Folge einer bestehenden Osteomyelitis involviert (121). Sie finden sich ebenso bei Resorptionen von Knochen- und Zahnhartgewebe im Rahmen entzündlicher Wurzelresorptionen mit Pulpanekrose wieder (122). Durch ihre Größe gelingt es den Osteoklasten ein umfangreiches Gebiet ihrer Resorptionsmatrix abzudecken und dadurch äußerst effizient zu arbeiten. Die TRAP-positiven (tartrate-resistant acid phosphatase) Zellen entstehen durch die Fusion von monozytären, hämatopoetischen Vorläuferzellen der Monozyten-Makrophagen-Zelllinie aus dem Knochenmark (37,38,123,124). Sie entstammen somit dem gleichen Differenzierungspfad wie Makrophagen oder dendritische Zellen. Die Reifung der mononukleären Zellen steht dabei am Anfang der Entwicklung zum Osteoklasten. Die sich anschließende Fusion der einkernigen Zellen zu vielkernigen Osteoklasten wird dabei durch eine Vielzahl von Zytokinen und Wachstumsfaktoren beeinflusst (37). Dabei spielen besonders die beiden, von Osteoblasten und Stromazellen gebildeten Zytokine, M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor) und RANKL eine

entscheidende Rolle (125). Diese binden an den RANK-Rezeptor auf den Osteoklasten. Detailliert beschrieben wird der Prozess der Osteoklastendifferenzierung unter Punkt 4.3.2.3.

Zur allgemeinen Charakterisierung der Osteoklasten werden der Nachweis bestimmter Proteine, die Fähigkeit zur Knochenresorption und ihre morphologischen Eigenschaften herangezogen. Da es keinen spezifischen Osteoklastenmarker gibt, ist zur Identifizierung der Zellen als Osteoklasten, der Nachweis mehrerer Faktoren notwendig. Als Osteoklastenmarker gelten unter anderen der Rezeptor RANK sowie auch TRAP (41,126). Letztgenanntes Enzym wird im Laufe der Osteoklastendifferenzierung sehr früh exprimiert und im Osteoklasten vermehrt produziert. Die TRAP ist an physiologischen Knochenumbauprozessen und an der Regulation der Calciumhomöostase beteiligt (127). Weitere Marker sind der Vitronectinrezeptor (VNR), der Calcitoninrezeptor (CTR) und Kathepsin K (128). Über den VNR werden die Adhäsionsprozesse der Zelle sowie die Umstrukturierung des Zytoskeletts gesteuert. Bei Knochenabbauprozessen ist Kathepsin K eines der wichtigsten Matrix degradierenden Enzyme. In der Osteoklastenentwicklung wird es jedoch erst später gebildet. Gleiches gilt für den Rezeptor CTR. Über die Bindung von Calcitonin an diesen Rezeptor kann die Resorptionsaktivität reifer Osteoklasten inhibiert werden (129). Erst durch den Nachweis all dieser Faktoren, gepaart mit der Demonstration der Fähigkeit zur Knochenresorption, ist die Identifizierung von reifen und funktionsfähigen Osteoklasten zweifelsfrei möglich.

Neben ihrer Größe ist der Besitz mehrerer Zellkerne ein weiteres charakteristisches morphologisches Kennzeichen der Osteoklasten (120). Die Bedeutung dieser Vielkernigkeit der klastischen Zellen ist noch nicht vollständig geklärt. Zunächst wurde angenommen, dass der Besitz mehrerer Zellkerne mit der Resorptionsfähigkeit korreliert. In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass auch einkernige Osteoklasten aktiv Knochengewebe resorbieren können und dies somit keine zwingende Voraussetzung für die Resorptionsfähigkeit darstellt (130). Dennoch scheint es begründet zu sein anzunehmen, dass die Vielkernigkeit die Resorptionseffizienz entscheidend erhöht. So wurde gezeigt, dass fünf mononukleäre Osteoklasten eine geringere Resorptionsleistung besitzen, als ein einzelner fusionierter Osteoklast mit fünf Zellkernen (24). Diese Tatsache scheint auch zu erklären, warum der zur Fusion benötigte hohe Energieverbrauch von der Zelle in Kauf genommen wird.

Ein weiteres morphologisches Merkmal der Osteoklasten sind die sogenannten Mikrovilli. Auf ihrer gewölbten, dem Substrat abgewandten Seite, tragen Osteoklasten diese schlauchförmigen Zellfortsätze, die der Oberflächenvergrößerung dienen. Sie ermöglichen so den Stoffaustausch mit dem umgebenden Medium. Mittels formveränderlicher, aktinreicher Pseudopodien und Filopodien, sind sie amöboid beweglich und wandern so über ihr Substrat (131). Durch den hohen Mitochondriengehalt ist das Zytoplasma der Osteoklasten stark azidophil. Osteoklasten finden sich an der mineralisierten Knochenoberfläche in den von ihnen gebildeten Einbuchtungen im Knochen, den sogenannten Howship-Lakunen. Typisch für den aktiven, resorbierenden Osteoklasten sind seine Polarisation und das Auftreten verschiedener Abschnitte der Zellmembran. Die Autoren Väänänen et. al beschreiben in diesem Zusammenhang neben der sealing zone (SZ) und der ruffled border (RB) noch zwei weitere Membranabschnitte des Osteoklasten: eine basolaterale Membran (BL) und eine apikale funktionelle Sekretionsdomäne (FSD). Zwischen Osteoklast und Knochen kommt es bei der Resorption schließlich zur Ausbildung der Resorptionslakune (RL). Die Resorptionskapazität der Osteoklasten beträgt bis zu 100 μm^2 pro Tag. Die Abbauleistung eines Osteoklasten entspricht dabei in etwa der Aufbauleistung von 100 Osteoblasten, was die große Effizienz dieser Zellen widerspiegelt (132). Die im Folgenden dargestellte Abbildung 2 zeigt schematisch einen knochenresorbierenden Osteoklasten mit seinen verschiedenen Membrandomänen.

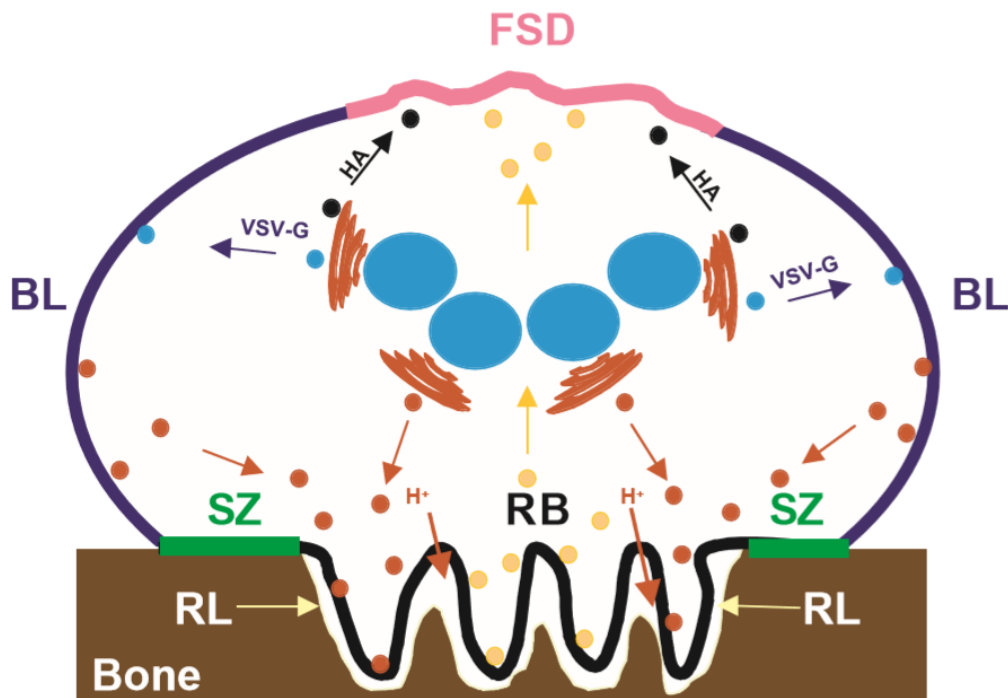


Abb. 2 Schematische Darstellung eines knochenresorbierenden Osteoklasten.

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Väänänen et al., 2000 (133).

Abkürzungen: RB = ruffled border (schwarz), SZ= sealing zone (grün), BL= basolaterale Membran (blau), RL= Resorptionslakune (weiß), FSD = freie sekretorische Domäne (rosa), HA = Hämagglutinin, VSV-G= vesikuläres Stomatitisvirus G-Protein

4.2.1.2 Odontoklasten

Odontoklasten sind vielkernige Zellen, die Zahnhartsubstanz resorbieren. Sie besiedeln Wurzeloberflächen, deren Schutzmechanismen (Desmodont, PDL, Zement) durch Traumata oder auch zahnärztliche Maßnahmen zusammengebrochen sind. Sie scheinen sich ebenso wie Osteoklasten aus zirkulierenden Vorläuferzellen der Monozyten-Makrophagen-Zelllinie zu differenzieren. Diese Vorläuferzellen sind sowohl in der Pulpa als auch im parodontalen Ligament zu finden. Morphologisch ähneln die Odontoklasten den Osteoklasten sehr. Dennoch bleibt es bislang ungeklärt, ob es sich tatsächlich um die gleiche Zelle handelt (51). Diese Frage wird bis heute von den Autoren äußerst kontrovers diskutiert und konnte bislang nicht endgültig geklärt werden (115,134). Es gibt jedoch einige Tatsachen, die für diese Annahme sprechen. So besitzen Odontoklasten die gleichen ultrastrukturellen und histochemischen

Eigenschaften wie Osteoklasten (135–139). Zudem scheinen sie ihr Substrat auf vergleichbare Weise zu resorbieren (140). In diesem Zusammenhang verfügen sie zusätzlich über die gleichen Schlüsselenzyme für den Resorptionsprozess (Phosphatase, Kathepsin K, Matrixmetalloproteinase-9) und die gleichen zellulären Mechanismen und Regulationen scheinen diesbezüglich zu greifen (141,142). Odontoklasten bilden gleichermaßen die Howship-Lakunen auf der Oberfläche ihrer mineralisierten Matrix, dem Zahnhartgewebe, aus. Die resorptiven Odontoklasten zeigen sich ebenso polarisiert und bilden gleichermaßen eine ruffled border innerhalb einer clear zone aus (140). Zudem exprimieren sie den RANK-Rezeptor auf ihrer Oberfläche. RANKL wird dementsprechend von Osteoblasten, Pulpa und PDL-Fibroblasten gebildet (50). Andere Studien zeigen hingegen auch einige spezifische Unterschiede auf. Demnach konnten bei Odontoklasten bisher keine Calcitoninrezeptoren identifiziert und nachgewiesen werden (142). Zudem sind sie morphologisch betrachtet kleiner als Osteoklasten, besitzen weniger Zellkerne und bilden zudem kleinere sealing zones aus (51,143,144). Manche Autoren vermuten, dass letztere Beobachtung der Tatsache geschuldet ist, dass das von ihnen resorbierte Substrat ein anderes ist (145). Folglich gaben mehrere Autoren an, dass es sich bei Osteoklasten und Odontoklasten um die gleiche Zelle handelt und sie sich lediglich hinsichtlich ihres Substrates und dem Resorptionsort unterscheiden (140,146). Wesselink et al. konnten hingegen zeigen, dass Odontoklasten gleichzeitig zwei ruffled borders ausbilden können und damit gleichzeitig Zahnhartsubstanz und Knochen resorbieren können (147). Andere Autoren wiederum schreiben auch den Osteoklasten, neben ihren knochenresorbierenden Eigenschaften, die Fähigkeit zur Dentinresorption zu (148,149). Somit scheinen sie sich selbst in Bezug auf ihr Substrat zu gleichen. Aufgrund dieser Tatsache schlussfolgerten mehrere Autoren letztlich, dass Osteoklasten und Odontoklasten die gleichen Zellen sind (91). Ein eindeutiger Nachweis für diese Annahme steht jedoch nach wie vor aus und somit bleibt dieses Thema weiterhin Gegenstand der Forschung und Diskussion. Da durch die aufgeführten Tatsachen jedoch bislang davon ausgegangen werden kann, dass es sich um die gleiche Zelle handelt und auch die Biologie und Physiologie der Osteoklasten in der Literatur bisher weitaus intensiver erforscht wurde, wird in dieser Arbeit im Folgenden der Begriff „Osteoklast“ für beide Zellen synonym verwendet. Um auftretende Unterschiede oder wichtige Erkenntnisse herauszustellen und gewisse Aspekte in Bezug auf Odontoklasten zu betonen, wird der Begriff „Odontoklast“ dennoch vereinzelt explizit erwähnt.

4.2.1.3 Makrophagen, Monozyten und dendritische Zellen

Monozyten und Makrophagen spielen zusammen mit Osteoklasten und Odontoklasten eine wichtige Rolle in der Resorption von Knochen und Zahnhartsubstanz (150,151). Sie finden sich in der Nähe des Resorptionsortes im benachbarten Gewebe und stammen von der gleichen hämatopoetischen Vorläuferzelle wie Osteoklasten ab. Diese Vorläuferzellen können sich somit sowohl zu Osteoklasten, Makrophagen oder auch dendritischen Zellen differenzieren. Welchen Pfad sie jeweils einschlagen, hängt davon ab, von welchem Zytokin sie dabei beeinflusst werden (133). GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) wird im Körper von Zellen des Immunsystems abgegeben und bewirkt die Differenzierung von Vorläuferzellen zu dendritischen Zellen und Makrophagen. GM-CSF ist Teil der Immunantwort auf bestimmte Antigene und Mitogene. Die Zytokine RANKL und M-CSF sind hingegen entscheidend bei der Entwicklung von Osteoklasten (152).

Monozyten sind der Zellgruppe der Leukozyten zugehörig. Leukozyten sind neben mechanischen und biochemischen Barrieren, die zellulären Anteile der körperlichen Immunabwehr. Monozyten werden im Rahmen der Monozytopoese im Knochenmark über eine zelluläre Zwischenstufe aus speziellen hämatopoetischen Stammzellen, den Monoblasten, gebildet. Die Monozyten zirkulieren frei mit dem Blut durch den Körper und können von dort aus auch in das angrenzende Gewebe diffundieren. Im Gewebe durchlaufen sie dann eine Transformation in eine andere Zellform, zum Beispiel zu Makrophagen. Die wichtigste Aufgabe der Monozyten während ihres Aufenthaltes in der Blutbahn und als Makrophagen in den Gewebeschichten, besteht in der schnellen Aufnahme und Entsorgung von Fremdkörpern und Krankheitserregern durch Phagozytose. Grundsätzliche nehmen sie somit eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr und der Heilung von Wunden und Verletzungen ein (115). Während einer Irritation oder einer Infektion im Gewebe, werden sie von den Zerfallsprodukten und Mikroorganismen durch Chemotaxis vom Infektionsort angezogen und differenzieren unter dem Einfluss von Zytokinen und Antigenen im Gewebe zu Makrophagen (115,127). Diese besitzen eine große Anzahl zytoplasmatischer Granula, welche Säuren enthalten, die sie dazu befähigen, Gewebstrümmer zu verdauen. Obwohl sie den Osteoklasten strukturell sehr ähnlich sind, besitzen Makrophagen keine ruffled border, sind nicht zur Resorption fähig und schaffen dementsprechend auch keine Lakunen auf der Dentinoberfläche (150,153). Somit nehmen sie nicht die aktive Rolle

während der Zahnhartsubstanzresorption ein, sondern differenzieren sich entweder als Vorläufer zu klastischen Zellen oder entsorgen im Rahmen der Immunantwort die entstandenen Zelltrümmer.

Obwohl dendritische Zellen wie Osteoklasten von der gleichen hämatopoetischen Zelllinie abstammen, wurden sie bislang stets als rein immunologische Abwehrzellen angesehen. Studien haben aber wie bereits angedeutet gezeigt, dass unreife dendritische Zellen auch als Osteoklastenvorläuferzellen fungieren und sich schließlich zu diesen differenzieren können (154). Da dendritische Zellen ebenso in der Pulpa zu finden sind wird angenommen, dass sie auch als Vorläuferzellen explizit für Odontoklasten dienen könnten (78).

4.2.2 Schutzmechanismen permanenter Zähne vor Wurzelresorption

Am Zahnhartgewebe (Schmelz, Dentin, Zement) permanenter Zähne findet unter physiologischen Bedingungen keine Resorption statt. Selbst im Umfeld einer bestehenden periradikulären Entzündungsreaktion, finden sich Resorptionsprozesse ausschließlich auf Seiten des umgebenden Knochens während die Wurzel nicht involviert ist. Aus welchem Grund die Zähne der zweiten Dentition nicht in die Umbauprozesse des Knochens eingebunden werden und was sie vor Resorption schützt, konnte bis heute nicht vollständig geklärt werden. Es existieren jedoch verschiedene Theorien bezüglich möglicher resorptionsinhibierender Mechanismen.

4.2.2.1 Überreste der Hertwigschen Epithelscheide

Der Forscher Orban versuchte bereits 1954 das Phänomen, das dem Schutz der Zahnwurzel zugrunde liegt, zu erklären. Seinen Arbeiten zufolge umgeben Überreste der entwicklungsbedingten Hertwigschen Epithelscheide die Wurzel wie ein Netz. Dadurch soll der Wurzel eine gewisse Resistenz gegenüber Resorptionsprozessen verliehen werden (26). Diese Theorie konnte später bei anderen Autoren jedoch keine Bestätigung finden (155). Einige Forscher haben jedoch zuletzt gezeigt, dass die Expression des Proteins Amelogenin durch Malassez-Epithelreste der Hertwigschen Epithelscheide die Zahnwurzel vermutlich vor einer pathologischen Zerstörung des Zements schützen können. Das Fehlen dieses Enzyms führt hingegen zu einer RANKL-vermittelten Induktion des Resorptionsprozesses (156). Somit bleibt die letztliche Rolle

der Hertwigschen Epithelscheide in Bezug auf die Resorptionsresistenz weiterhin ungeklärt und kontrovers.

4.2.2.2 Resorptionsresistente Auskleidung von Zahnoberflächen

Bleibende Zähne sind durch eine resorptionsresistente Auskleidung auf der Wurzeloberfläche (Präzement) und im Endodont (Odontoblastenschicht, Prädentin) vor resorptiven Vorgängen geschützt (90,91). Das Zement hat einen ähnlichen Aufbau wie Knochengewebe, wird aber erheblich weniger leicht resorbiert (26). Die zervikalen 2/3 der Zahnwurzel sind mit azellulärem Zement bedeckt. Zelluläres Zement findet sich hingegen im apikalen Drittel der Wurzel, es enthält Zementozyten in Lakunen und ist mit einer Schicht aus Zementoblasten bedeckt. Darunter findet man nicht-mineralisiertes Zementoid (26). Es konnte in diesem Zusammenhang beobachtet werden, dass Odontoklasten nur dazu befähigt sind an mineralisierte Oberflächen zu binden (69). Somit können die klastischen Zellen unter physiologischen Umständen aufgrund dieser Bedeckung nicht an die Wurzeloberfläche binden und den resorptiven Prozess initiieren. Eine Beschädigung der genannten Schutzschichten durch Traumata oder andere bereits angesprochene Faktoren, führt jedoch zu einer direkten Exposition der darunter befindlichen mineralisierten Dentinschicht, die so für Odontoklasten plötzlich zugänglich wird. Osteoklasten binden über Integrine an extrazelluläre Proteine, die eine Arginin-Glycin-Asparagin-Aminosäuresequenz (RGD-Sequenz) besitzen. Diese RGD-Peptide sind wiederum an Kalziumkristallsalze gebunden, die nur auf mineralisierten Oberflächen zu finden sind (86). Diese Hypothese konnte durch einige Studien unterstützt werden (157–159).

Neben einer Schicht aus Odontoblasten findet sich das Prädentin im Inneren des Zahnes und kleidet dort den Wurzelkanal aus. Es handelt sich dabei um nicht-mineralisiertes organisches Gewebe, an welches sich klastische Zellen ebenso nicht anheften können. Zusätzlich dazu existiert eine perikanaläre resorptionsresistente Schicht (PRRS). Diese etwa 200 µm starke Umscheidung der Pulpa besteht aus Prädentin, Dentin und mineralisiertem Reparationsgewebe. Sie schützt die vitale Pulpa vor dem Einbrechen resorptiver Prozesse aus dem umliegenden Dentin, wie z.B. im Rahmen einer zervikalen Resorption. Im Röntgenbild ist sie gewöhnlich als charakteristische radioopake Ummantelung des Wurzelkanals gut sichtbar (70,110,111).

4.2.2.3 Parodontales Ligament (PDL)

Das Parodontale Ligament besteht aus Kollagen-Faserbündeln, die einen ca. 0,1 mm bis 0,3 mm breiten Spaltraum (Parodontalspalt) zwischen Zahnwurzelzement und Alveolarknochen überbrücken (26). Die Fasern der Wurzelhaut sind so ausgerichtet, dass alle auf den Zahn einwirkenden Kräfte in Zugkräfte umgewandelt werden. Das PDL stellt somit ein spezialisiertes Gewebe dar, welches den Zahn mit dem umgebenden Knochen verbindet und gleichzeitig eine Art Barriere zwischen Zement und Knochen ausbildet. Es wird angenommen, dass die Zellen des PDL sowohl am Aufbau und Abbau des Knochens, des Zements sowie des Gewebes des PDL selbst beteiligt sind (160). Zudem sollen durch die Interaktion zwischen Knochenzellen und Zellen des PDL territoriale Grenzen entstehen, die den bestehenden Spalt zwischen Zahnwurzel und Knochen wahren sollen. Ebenso wird diskutiert ob diese zellulären Grenzen durch externe Stimuli wie Entzündungen, Traumata usw. vergrößert und verkleinert, oder gar aufgelöst werden können (122,161). Weitere Studien zeigen auch, dass beim Verbleib vitaler PDL-Zellen auf der Wurzeloberfläche frisch extrahierter Zähne, keine Knochenzellen einwandern können. Dies soll auf die Ausschüttung eines Proteaseinhibitors der PDL-Zellen zurück zu führen sein (162,163). Es wird angenommen, dass diese sogenannten Anti-Invasionsfaktoren des PDL helfen können, die Integrität der Zahnwurzel gegenüber Resorptionsprozessen zu wahren.

Des weiteren befindet sich zwischen Zement und Dentin eine strukturlose Schicht, die die peripheren Enden der Dentinkanälchen versiegelt. Sie wird ferner als Hopewell-Smith-Schicht, oder intermediäres Zement bezeichnet (nach Hopewell-Smith, 1903). Diese Schicht ist im Vergleich zum Dentin und Zement hyperkalzifiziert und spielt eine entscheidende Rolle im Kampf gegen das Voranschreiten von Resorptionen, speziell nach Zahntransplantationen avulsierter Zähne. Ist die Pulpa infiziert, verhindert die Hopewell-Smith-Schicht als Barriere, das Übertreten der schädlichen Substanzen über die Dentintubuli in das PDL und andersherum (164). Wird diese Schicht hingegen durch ein Trauma zerstört, kommt es aufgrund des Übertretens der Mikroorganismen aus der Pulpa zu einer Stimulation der resorbierenden Odontoklasten, die an die entblößte mineralisierte Dentinoberfläche gebunden haben. Die Folge ist eine schnelle, progressive Resorption (94). Entwicklungsgeschichtlich soll die epitheliale Wurzelscheide (Hertwigsche Epithelscheide) zur Ausbildung des intermediären Zements führen. Die Schicht soll gleichzeitig die Fortführung des innersten,

prismenlosen Teils des Schmelzes darstellen (165,166). Dementsprechend sollen entwicklungsbedingte Störungen wie Hypophosphatasie, Phosphatdiabetes und juvenile Parodontitis diese Schicht beeinflussen (167).

4.2.2.4 Intrinsische Faktoren in Zement und Prädentin

Eine andere Hypothese legt nahe, dass verschiedene intrinsische Faktoren des Zements bzw. des Prädentins die Aktivität und Bildung der klastischen Zellen inhibieren können. Im Jahr 1998 wurde das RANKL/RANK/OPG-System, als zentrales, an den Resorptionsprozessen beteiligtes, Signalsystem identifiziert. Es wird im Rahmen dieser Arbeit unter Punkt 4.3.3.3 detailliert beschrieben. OPG (Osteoprotegerin), ein Bestandteil dieses Systems, ist bekanntermaßen dazu in der Lage, resorptive Prozesse im Knochen zu unterdrücken, da es den durch Osteoklasten bedingten Knochenverlust hemmen kann (168). Die Inhibition der Klastenaktivität sowie der Osteoklastogenese erfolgt dabei durch die Bindung von Osteoprotegerin an den Osteoklastendifferenzierenden Faktor RANKL (169). RANKL wurde bei Fibroblasten des PDL, Odontoblasten, Pulpazellen, Odontoklasten und Zementoblasten nachgewiesen. RANK findet sich hingegen auf alveolären Osteoklasten und Odontoklasten, die in der Nähe der Dentinoberfläche in Resorptionslakunen lokalisiert sind (170,171). Studien zeigten, dass Zementoblasten neben RANKL auch OPG exprimieren können. Unter nicht-resorptiven Bedingungen bilden sie sogar eine große Menge davon. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Zementozyten viel mehr als die ihnen sehr ähnlichen Osteozyten, ein gegenüber RANKL stark erhöhtes Level an OPG exprimieren. Dieses erhöhte Verhältnis von OPG zu RANKL, besonders auch sichtbar in Reaktion auf mechanischen Stress, zeigt wiederum den inhibitorischen Effekt des Zementes auf die klastischen Zellen (172). Diese Tatsachen scheinen somit ein weiterer Grund zu sein, warum die Zahnwurzel viel mehr als der Knochen vor Resorption geschützt ist (173). Wie bereits angesprochen zeigen Studien zudem, dass Proteaseinhibitoren in Knorpel, Blutgefäßwänden und Zähnen vorhanden sein sollen, welche die Anheftung von klastischen Zellen an ihre Matrix unterbinden können. Wurden im Versuch Lösungen mit diesen Faktoren zusammen mit Knochenzellen in vitro eingebracht, verloren die Osteoklasten ihre ruffled border und ihre Anheftung an den Knochen. Folglich zeigte sich eine Hemmung der Resorption (162,174).

4.3 Die Pathogenese von Wurzelresorptionen

4.3.1 Physiologie und Mechanismen des Resorptionsprozesses

Die Ereignisse, die auf zellulärer Ebene bei der Knochenresorption ablaufen, werden von Väänänen et al. als sogenannter Resorptionszyklus beschrieben (133). Der Resorptionsprozess erfordert im Allgemeinen große zelluläre Aktivität. Dies beinhaltet die Migration von Osteoklasten zum Ort der Resorption, ihre Anheftung an die zu resorbierende Oberfläche, sowie deren im Folgenden auftretende Polarisation mit Ausbildung neuer Membrandomänen. Folgende Abbildung 3 stellt die genannten Vorgänge schematisch dar. Diesen Abläufen schließt sich die Demineralisation und Auflösung des Hydroxylapatits sowie folglich die Zersetzung der organischen Matrix des Gewebes an. Der Beseitigung und Entsorgung der Abbauprodukte folgt entweder die Apoptose der Osteoklasten oder diese kehren zu einem nicht-resorbierenden Stadium zurück (133).

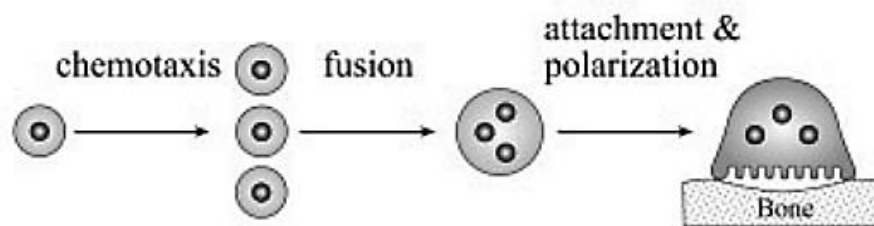


Abb. 3 Schematische Darstellung der Migration, Fusion und Anheftung der resorbierenden Zelle. Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Bar-Shavit, 2007 (24)

4.3.1.1 Wanderung und Adhäsion an der Zelloberfläche

Osteoklasten wandern mittels formveränderlicher Pseudopodien und Filopodien auf dem Substrat. Pseudopodien sind dynamische aktinreiche Ausstülpungen der Zelloberfläche, die zusammen mit Zytoplasmaströmungen eine amöboide Fortbewegung ermöglichen. Die Zellfortbewegung mittels feiner Filopodien beruht hingegen vermutlich auf der lokalen Polymerisation von Aktin an der Stelle des Filopodienwachstums und dem aktiven Vorwärtsschieben bereits gebildeter Filamente

(175). Gelangt der Osteoklast auf ein bis heute noch nicht identifiziertes Signal hin, an den Ort der Resorption, heftet er sich fest an den Knochen an. Durch folgende Umorganisation des Aktin-Zytoskeletts bildet sich unter ihm die sogenannte „sealing zone“ aus (133). Diese hoch dynamische Struktur wird ständig neu organisiert, wenn die Zelle auf ihre Umgebung reagiert. Das Zytoskelett erstreckt sich über das gesamte Zytoplasma und ermöglicht es der Zelle, verschiedene Formen anzunehmen. Beim Übergang in das resorptive Stadium bildet sich ein dichter Aktinring aus, der die künftige Resorptionszone umgibt. Die Plasmamembran bindet dabei fest an die Knochenoberfläche, wodurch es für die anstehende Resorption zur Ausbildung eines abgeschlossenen, extrazellulären Kompartiments zwischen Osteoklast und Knochen kommen soll, der Resorptionslakune. (133) Die genauen molekularen Vorgänge bei der Adhäsion des Osteoklasten sind vor allem im Bereich der sealing zone noch weitestgehend unbekannt. Sogenannte Integrine sollen jedoch dabei eine wichtige Rolle spielen (176). Es wird angenommen, dass der Osteoklast über diese Integrinrezeptoren, besonders über den Rezeptor $\alpha\beta 3$, an die extrazellulären Matrixproteine Osteopontin oder BSP (bone sialoprotein) der mineralisierten Knochenoberfläche bindet (125,177). Das entsprechende Protein im Dentin nennt sich DSP (dentin sialoprotein) (178). Letztgenannte Proteine tragen die spezifische Aminosäuresequenz RGD (Arginin, Glycin, Asparaginsäure), welche die Integrine erkennen und somit als Bindungsstelle für die klastischen Zellen dienen. Sie nehmen damit die Rolle eines Verbindungsmoleküls zwischen mineralisierter Matrix und Osteoklast ein. Studien zeigen zudem, dass die Bindung von Osteopontin an den $\alpha\beta 3$ -Rezeptor die Umorganisation des Zytoskeletts und die Stimulierung der Knochenresorption bewirkt (179). Auch BSP soll die RANKL-vermittelte Resorption beeinflussen, indem es die Proliferation und das Überleben der Osteoklasten fördert und den programmierten Zelltod klastischer Vorläuferzellen im Gegenzug minimiert (180,180).

Neben der Funktion der Zelladhäsion sind die Integrine zudem an der Zellmobilität sowie an der Signalübertragung, sowohl von außen in die Zelle als auch von intrazellulär nach extrazellulär beteiligt. Möglicherweise dienen die ringförmige Struktur sowie die dort exprimierten Integrine aber auch der Erkennung der Matrix und induzieren darüber den Resorptionsprozess (181). Andere Autoren gehen davon aus, dass möglicherweise auch spezifische Moleküle, sogenannte Cadherine, für die Zell-Matrix-Kontakte an der sealing zone des resorbierenden Osteoklasten verantwortlich sein könnten (133).

Die Fähigkeit zur Adhäsion auf einer Oberfläche ist bereits während seiner Entwicklung zum Osteoklasten essentiell. Studien zeigten, dass sich Vorläuferzellen in einem Kultursystem unter Bedingungen, die eine Adhäsion auf einem Untergrund verhinderten, nicht zu reifen, multinukleären Osteoklasten entwickeln konnten (182). Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass sich Osteoklasten 45% besser an Dentinmatrix als an Knochenmatrix heften können. Dies soll unter anderem mit der längeren Halbwertszeit der sealing zone auf der Dentinmatrix zusammenhängen (183). Entsprechend dieser Annahme sollen im Dentin schneller, größere Resorptionslakunen entstehen (184). Konkreter bezogen auf die Zahnhartsubstanz, vollzieht sich dieser Vorgang anscheinend zudem schneller im Milchzahndentin als im Dentin permanenter Zähne (185).

Zwischen der beidseitig ausgebildeten sealing zone bildet sich im Zentrum, durch eine Auffaltung der Plasmamembran über der Resorptionslakune, ein transelektronenmikroskopisch sichtbarer Bürstensaum aus, auch „ruffled border“ genannt. Die ruffled border mit ihren spezifischen zottenähnlichen Ausstülpungen, die eine Oberflächenvergrößerung bewirken, entsteht dabei durch die Fusion von intrazellulären säurehaltigen Vesikeln mit der Plasmamembran (186). An dieser, für den Osteoklasten charakteristischen Struktur, findet schließlich der eigentliche Resorptionsprozess in zwei Schritten statt. Zunächst werden dabei in dem extrazellulären Bereich, der Kontaktzone zum Knochen, Protonen abgegeben. In dem daraus resultierenden sauren Milieu wird das Calciumphosphat des Knochens in Lösung gebracht. In einem zweiten Schritt wird die demineralisierte Knochensubstanz von extrazellulär sezernierten Proteasen vorverdaut und intrazellulär von lysosomal gelegenen Proteasen weiter abgebaut. Diese Prozesse werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Sowohl die clear zone als auch die ruffled border sind für den Osteoklasten und dessen Funktion als resorbierende Zelle somit unerlässlich. Studien zeigen dementsprechend, dass Störungen in einer dieser Strukturen, den Stillstand der Resorption zur Folge haben (116,187,188).

4.3.1.2 Demineralisierung

Die physiologische Hauptaufgabe von Osteoklasten ist es, die mineralisierte Knochensubstanz abzubauen. Dies beinhaltet die Auflösung von kristallinem Hydroxylapatit und die enzymatische Spaltung der kollagenreichen, organischen Matrix. Damit die proteolytischen Enzyme die kollagene Knochenmatrix überhaupt erreichen und abbauen können, müssen zunächst die sehr dicht beisammen liegenden Hydroxylapatitkristalle aufgelöst werden. Die unter Punkt 4.2.1.1 bereits dargestellte Abbildung 2 zeigt einen knochenresorbierenden Osteoklasten an der ruffled border und macht die dort stattfindenden Vorgänge deutlich.

Die Auflösung der Knochensubstanz geschieht dabei durch die Sekretion von Salzsäure über die ruffled border in die Howship-Lakune (186,189). Osteoklasten verfügen sowohl im Bereich der ruffled border als auch in intrazellulären Vakuolen über ATPase-abhängige Protonenpumpen. Über diese werden intraosteoklastär gebildete H^+ -Ionen in die Howship-Lakune gepumpt, während Chloridionen durch einen Kanal in der Zellmembran ebenfalls dorthin gelangen. Die sich dadurch bildende Salzsäure senkt den pH im extrazellulären Bereich der Kontaktzone zum Knochen bis auf den Wert von ca. 4,5. In diesem sauren Milieu wird so matrixgebundenes Calciumphosphat in Lösung gebracht. Die dafür benötigten Wasserstoffionen werden in großen Mengen durch das Enzym Carboanhydrase 2 (CA-2) des Osteoklasten gebildet (190). Die Energie für diesen Prozess liefern zahlreiche Mitochondrien im Zytoplasma der klastischen Zelle, welches dadurch stark azidophil ist. Durch energieunabhängige Cl^-/HCO_3^- -Austauscher in der basolateralen Membran, welche zytoplasmatisches Hydrogencarbonat nach draußen transportieren, wird der intrazellulär herrschende pH aufrechterhalten (191). Die Elektroneutralität wird andererseits durch Cl^- -Kanäle, die eng an die H^+ -ATPasen gekoppelt sind, hergestellt (192). Die bei diesen Prozessen herausgelösten Calciumionen, werden durch Endozytose in die Osteoklasten aufgenommen und über die funktionelle sekretorische Domäne mittels Exozytose wieder aus der Zelle heraus transportiert. Dieser Prozess wird als Transzytose bezeichnet und kann aufgrund der funktionellen Unterteilung der Plasmamembran stattfinden. Über die basolaterale Membran werden Rezeptor-vermittelt andere Stoffe durch Endozytose in die Zelle aufgenommen (133).

4.3.1.3 Enzymatische Matrixdegradation

Nach Auflösung der anorganischen Matrix bauen zahlreiche extrazellulär sezernierte sowie lysosomale Proteasen die organischen Bestandteile der Knochensubstanz sukzessiv ab (37). Die genauen Prozesse, die diesbezüglich in der Resorptionslakune stattfinden, sind jedoch noch weitestgehend unbekannt.

Die zahlreichen Golgi-Apparate des Osteoklasten produzieren reichlich Vesikel, meist Lysosomen. Diese geben ihren Inhalt über Exozytose im Bereich des Resorptionssaums ab. Auf diesem Wege gelangen mehrere Enzyme wie z.B. TRAP, Beta-Glukuronidase, Arylsulfatase A und Kathepsin K in die Lakune unterhalb des Resorptionssaums. Auf nicht lysosomalem Wege werden zusätzlich Prokollagenasen, Stromelysin-1 und Lysozym von den Zellen hierher abgegeben. Zusammen mit der Salzsäure bewirken sie die sukzessive Auflösung der Knochenmatrix (193).

Zu den wichtigsten Matrix-degradierenden Proteasen zählen neben den MMP, wie zum Beispiel Kollagenasen und Gelatinasen, die Zystein-Proteasen. Letzteren zugehörig sind beispielsweise die Kathepsine mit ihrem bekannten Vertreter Kathepsin K. Die für die Knochenresorption wichtige Zysteinproteinase Kathepsin K baut Kollagen I ab und damit den Hauptbestandteil der organischen Knochenmatrix (181). In Osteoklasten wird dieses Enzym dabei vermehrt exprimiert. Zudem produzieren Osteoklasten vor allem die Matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9), die ebenfalls zusammen mit anderen Kollagenasen die Kollagenmatrix degradieren (37). Somit wird den beiden Enzymen MMP-9 und Kathepsin K eine zentrale Rolle im Resorptionsprozess zugeschrieben. In diesem Zusammenhang konnte eine vermehrte Expression beider Enzyme während der Resorption nachgewiesen werden und sie wurden ferner in großen Mengen in den Resorptionslakunen identifiziert. Die genaue Arbeitsweise der Enzyme während der Resorption konnte jedoch noch nicht gänzlich geklärt werden (194,195). Die Autoren vermuten jedoch anhand der Topologie, dass Kathepsin K an der Bewegungsfront der Zelle lokalisiert ist und dass in diesem Bereich auch die aktiven Resorptionsprozesse stattfinden (181). Die Expression der MMP wird auf der Transkriptionsebene durch Wachstumsfaktoren, Zytokine sowie Hormone reguliert. Ihre Sekretion erfolgt dabei als Proenzym, das durch proteolytische Spaltung aktiviert wird. Das pH-Optimum der MMP liegt im neutralen Bereich, während die lysosomal gelegenen Zysteinproteinasen ihre proteolytische Aktivität bei sauren pH-Bedingungen entfalten.

Die bei der Resorption anfallenden Abbauprodukte, wie Calcium- und Phosphat-Ionen und Kollagenfragmente, transportiert der Osteoklast ständig durch Transzytose in die Zirkulation. Nach abgeschlossener Resorption verliert der Osteoklast wieder seine polarisierte Struktur und wandert entweder zum nächsten Resorptionsort oder unterliegt dem programmierten Zelltod, der Apoptose (24). Generell wird angenommen, dass jene Zytokine, die auch die Aktivität der Osteoklasten erhöhen auch deren Lebenszeit verlängern können. Faktoren, die wiederum deren Aktivität und Bildung hemmen, scheinen hingegen die Apoptose der Osteoklasten zu fördern (37).

Das Ergebnis dieser beschriebenen Resorptionsprozesse wird letztlich anhand der gebildeten Aushöhlungen in der Knochen- oder Dentinmatrix, den Howship-Lakunen, sichtbar. Der Resorptionsprozess soll dabei grundsätzlich für Dentin und Knochen sehr ähnlich sein (183). Analysen konnten in diesem Zusammenhang jedoch eine noch höhere Genexpression reifer Osteoklasten in Bezug auf Fusion und Aktivität (RANK, TRAP, CA-2) feststellen, wurden diese auf Dentin statt Knochen kultiviert (183).

4.3.2 Regulation des Resorptionsprozesses

Die Regulation des gesamten Resorptionsprozesses, die die einzelnen Abläufe initiiert und koordiniert, ist äußerst komplex. Obwohl die Wissenschaft in den letzten Jahren einige zentrale Fragestellungen beantworten konnte, sind dennoch viele essentielle Zusammenhänge und Komponenten noch nicht geklärt und verstanden. Dementsprechend finden sich besonders zu diesem Thema viele kontroverse Ansätze und Aussagen von diversen Autoren und Forschern. Zusätzlich dazu beschreiben viele Studien nach wie vor ausschließlich die pathophysiologischen Vorgänge während der Resorption des Knochens. Auch die Mechanismen, die während der Resorption des Wurzelgewebes als Folge der Milchzahnresorption oder kieferorthopädischer Behandlung ablaufen, finden in der Literatur gehäuft Beachtung. Pathophysiologische Studien, die sich speziell auf traumainduzierte Wurzelresorptionen konzentrieren, sind hingegen äußerst rar. So lassen sich aufgrund der noch nicht geklärten Aspekte und der geringen Datenlage, die genaue Initiation der Prozesse sowie die Regulation und Koordination der stattfindenden Mechanismen, bis zum heutigen Zeitpunkt größtenteils nur ableiten. Es häufen sich zwar die Hinweise, dass sich die einzelnen Resorptionsarten hinsichtlich des Resorptionsprozesses morphologisch und histologisch gleichen und

jeweils auch identische Mediatoren und Systeme greifen, jedoch fehlen bisher eindeutige Aussagen und Evidenz zu diesem Sachverhalt in der Literatur.

4.3.2.1 Initiale Immunantwort

Die Kommunikation des Immunsystems mit dem Skelettsystem des Körpers kann bei diversen physiologischen Prozessen beobachtet werden, wird aber vor allem bei Autoimmunerkrankungen und anderen Entzündungsgeschehen sichtbar. Immunologische Mechanismen spielen somit auch eine wichtige Rolle in der pathologischen Resorption von Hartgeweben (196,197). Der Osteoklast scheint dabei die offensichtlichste Verknüpfung der beiden Systeme zu sein, stammt er doch entwicklungsbedingt von der gleichen hämatopoetischen Stammzelle ab, wie die klassischen Zellen des Immunsystems, die B- und T-Lymphozyten sowie die näher verwandten Makrophagen und dendritischen Zellen (24). So wird angenommen, dass der Prozess der initialen Immunantwort, der stets nach einem traumatischen Ereignis eintritt, fest mit der anschließend initiierten Wurzelresorption verknüpft ist. Die folgende Bildung und Differenzierung der Osteoklasten, wird dabei als Teil des sich anschließenden Reparatursprozesses des Körpers nach einer Verletzung angesehen. Die Zahnwurzel ist während ihrer gesamten Entwicklung (Hertwigsche Epithelscheide, intermediäres Zement) und auch im permanenten Gebiss (Präzement) von Strukturen umgeben, die sie vor immunologischen Vorgängen isoliert und schützt. Werden diese Strukturen der Wurzeloberflächen verletzt, ist das darunterliegende Dentin für die Zellen des Immunsystems plötzlich frei zugänglich. Dies kann laut einiger Autoren zu einer Immunantwort gegen die zwar körpereigenen, jedoch durch die beschriebene Isolation trotzdem fremden Strukturen, im Sinne einer Autoimmunreaktion führen (198).

Durch die traumatische Verletzung eines Zahnes wird im betroffenen Gewebe eine Wunde hervorgerufen. Diese Verletzungen und Irritationen von Knochen, Dentin, Zement und des PDL führen zu chemischen Veränderungen in diesen Geweben und zu Zellschäden (115). Daraufhin kommt es unter anderem zur Nekrose der verletzten Zellen und zur lokalen reaktiven Produktion von Zytokinen. Da durch die Verletzung darüber hinaus die Integrität der Schleimhaut zerstört wird, gelangen zudem Mikroorganismen in das Wundgebiet. Deren Endotoxine und die, unter anderem von angelockten T-Zellen gebildeten Zytokine, bewirken eine Aktivierung und

Rekrutierung von Makrophagen. Somit werden sowohl Makrophagen, aber auch Granulozyten, von den entstandenen Zerfallsprodukten durch chemotaktische Faktoren und Signale zum Ort der Verletzung und Entzündung gelockt. Dieser als Chemotaxis bezeichnete Prozess, wird durch einen Anstieg des intrazellulären, cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und Calciums kontrolliert (115,150). Unter dem Einfluss der gebildeten Zytokine kommt es zur Phagozytose der entstandenen Gewebstrümmer und eingewanderter Mikroben durch Makrophagen und anderen Mitgliedern des mononukleären Phagozyten-Systems. Dazu zählen sowohl Monozyten als auch Osteoklasten, welche somit ebenso fester Bestandteil der Entzündungsantwort nach einer Verletzung sind (26,67). Makrophagen sowie geschwächte PDL-Zellen produzieren zudem weitere Zytokine, wie IL-1 β , Prostaglandin E2 und TNF- α , aber auch Hormone wie Dexamethason und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3, welche weiter die Expression von RANKL durch PDL-Fibroblasten stimulieren (63,199,200). Auch die angelockten Zellen des Immunsystems, die T-Zellen, werden zur Expression von RANKL angeregt. Dies führt schließlich zu einer gesteigerten Differenzierung, Chemotaxis und Aktivierung von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen und somit letztlich zu einer gesteigerten Knochenresorption (201,202).

Mehrere Studien beschreiben die Faktoren, die an der Kontrolle und Regulation der Resorption der Knochensubstanz beteiligt sind, während Berichte über die bei der Wurzelresorption involvierten Substanzen immer noch gering sind. Es liegen jedoch Hinweise vor, dass die gleichen proinflammatorischen Zytokine wie bei der Knochenresorption eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Progression der Wurzelresorption spielen könnten. So wurde gezeigt, dass vor allem IL-1 und TNF- α , die typischen Mediatoren der Entzündungsantwort, neben anderen proinflammatorischen Zytokinen in den Prozess der Knochenresorption involviert sind, jedoch auch die Resorption von Wurzelgewebe beeinflussen (203,204). Es ist zudem bekannt, dass lösliches und membrangebundenes IL-1 von Makrophagen, Fibroblasten, Lymphozyten, Osteoklasten und anderen Zellen produziert wird und dazu in der Lage ist, die Knochenresorption stark zu stimulieren (205). TNF- α wird hauptsächlich durch aktivierte Monozyten und Makrophagen, aber auch durch Osteoblasten gebildet und stimuliert die Knochenresorption sowohl in vivo als auch in vitro (206,207). TNF- α und IL-1 sind zudem wichtige Faktoren der Osteoklastendifferenzierung (207).

4.3.2.2 Das RANKL/RANK/OPG-System

Zahlreiche Forscher haben versucht, den genauen zellulären Mechanismus aufzuzeigen, der dem Resorptionsprozess der Gewebe im Körper zugrunde liegt. Studien haben gezeigt, dass die RANKL/RANK/OPG-Proteine aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) in die molekularen Abläufe, sowohl während der physiologischen als auch der pathologischen Knochen- und Wurzelresorption involviert sind (208–210). RANK, RANKL und OPG sind somit als System die bedeutendste Entdeckung der Forschung über Resorptionen von Hartgeweben im Körper in den letzten Jahrzehnten (211). Mit diesem System konnte ein essentielles Zytokinnetzwerk charakterisiert werden, das die Fähigkeit besitzt, alle Aspekte der Osteoklastenfunktion, einschließlich Proliferation, Differenzierung, Fusion, Aktivierung und Apoptose zu regulieren (34). Demnach wird diesem System die zentrale Rolle bei der Regulation der Osteoklastogenese zugeschrieben (33). Es wird weiter angenommen, dass das RANKL/RANK/OPG-System auch das zentrale Instrument für die Kommunikation zwischen Knochenzellen, Gefäßzellen und Immunzellen darstellt (34,212). Es findet sich zudem unter anderem bei der Bildung der Lymphknoten wieder und ist essentiell für die Entwicklung der Brustdrüsen während der Schwangerschaft (213). Zudem wurden RANK und RANKL als Schlüsselmoleküle in der Entstehung von hormonellem Brustkrebs identifiziert (214).

Da Osteoklasten keine Parathormon-Rezeptoren besitzen, vollzieht sich bei der Knochenresorption die Stimulation durch PTH indirekt über das RANKL-System unter Einbeziehung der Osteoblasten. PTH bindet beim Absinken des Calciumspiegels im Serum an die knochenbildenden Osteoblasten. Diese vermehren daraufhin die Expression ihres RANKL. Durch die anschließende Bindung des RANKL, an die extrazelluläre Domäne des RANK auf Osteoklasten und deren Vorläuferzellen, wird eine Signaltransduktion gestartet. Diese Signalkaskade scheint über Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B und die Induktion von Genexpressionen in den Zellen an der Differenzierung von Osteoklasten beteiligt zu sein (215,216). RANK ist Untersuchungen zu Folge der einzige Osteoklasten-Rezeptor für RANKL (217). Seine Interaktionen kontrollieren somit die Osteoklastenbildung und damit indirekt die Knochenumbauprozesse und den Calciumhaushalt. Die dadurch gesteigerte Knochenresorption führt so zu einer Freisetzung von Calcium. Antagonisieren lässt sich dieser Prozess durch das ebenfalls von Osteoblasten sezernierte OPG, das wie RANK

zur TNF-Rezeptor-Superfamilie zählt. OPG bindet RANKL kompetitiv und inhibiert dessen Aktivität am RANK-Rezeptor. Es hemmt somit die Osteoklastogenese und bewahrt den Körper vor exzessiver Knochenresorption (211). Nachfolgende Abbildung 4 zeigt schematisch die Hauptaufgabe des RANKL/RANK/OPG-Systems und die Interaktion der einzelnen Bestandteile.

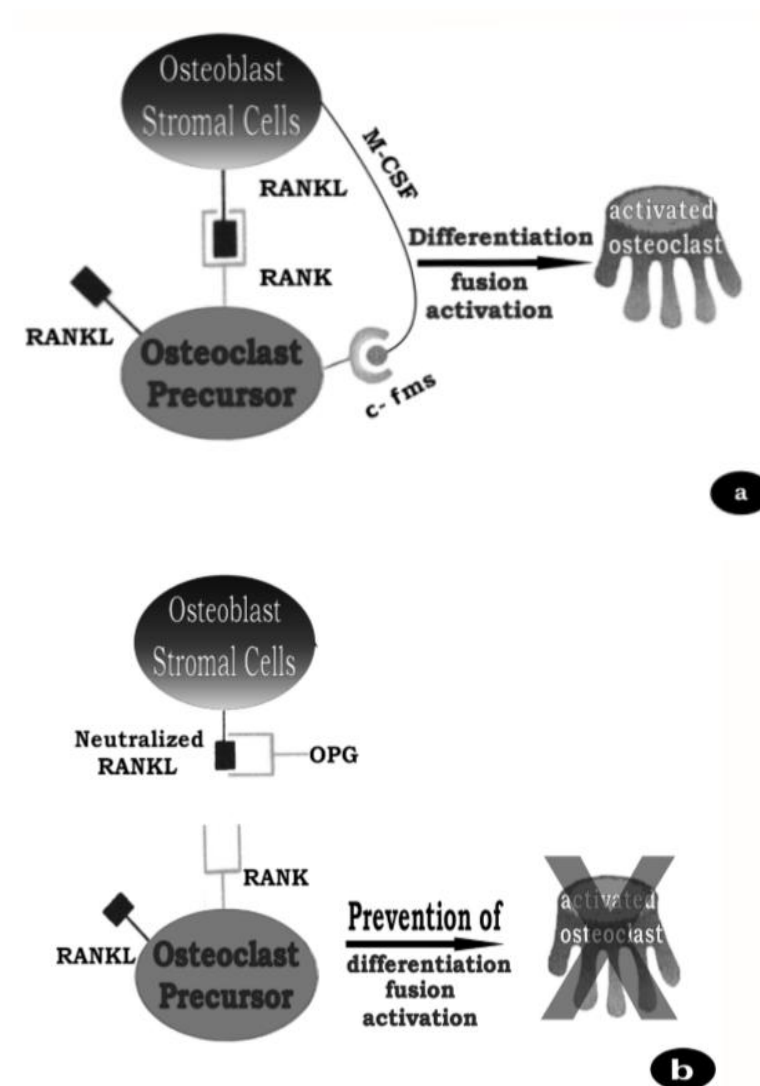


Abb. 4 Schematische Darstellung der Hauptaufgaben des RANKL/RANK/OPG-Systems: a) Aktivierung der Osteoklastenvorläufer durch Bindung von RANKL an RANK, b) Neutralisierung von RANKL durch OPG und Hemmung der Interaktion von RANKL und RANK. Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Tyrovola et. al., 2008 (218)

Das Mitglied Osteoprotegerin ist ein Glykoprotein, das aus 380 Aminosäuren besteht und aus der Tumornekrosefaktor-Familie stammt (219). Im Gegensatz zu allen anderen TNF-Mitgliedern, besitzt OPG keine membranständigen oder zytoplasmatischen Domänen, sondern wird als rein lösliches Protein sezerniert. Die OPG mRNA wird dabei in mehreren Geweben, wie z.B. in Knochen, Knorpel und Haut exprimiert und dabei von Osteoblasten, Fibroblasten und Stromazellen gebildet (219,220). Auch Odontoblasten, Ameloblasten und Pulpazellen scheinen OPG zu exprimieren (165,221,222). OPG besitzt eine Reihe von biologischen Funktionen, unter anderem die Regulation des Knochenstoffwechsels. Die Hauptaufgabe von OPG ist es, die Osteoklastendifferenzierung und Aktivierung zu inhibieren und somit deren resorptive Funktion zu unterdrücken. Zudem fördert es andererseits die Apoptose der Osteoklasten (223). Es stellt somit einen effizienten Inhibitor der osteoklastären Knochenresorption dar. Es bindet als Decoy-Rezeptor (kompetitive Hemmung) RANKL und mindert somit dessen Affinität für RANK-Rezeptoren auf der Oberfläche von klastischen Vorläuferzellen. Mehrere Zytokine, Peptide und Hormone beeinflussen die Expression von OPG positiv. Dazu zählen TNF- α , IL-1 α , IL-18, TGF- β und Steroide wie Östrogen. Glukokortikoide, immunsuppressive Substanzen und Prostaglandin E (PGE-2) hemmen hingegen dessen Bildung (218,224,225).

RANK besitzt 616 Aminosäuren und findet sich auf der Zelloberfläche, verankert in der Zellmembran von Osteoklasten, Odontoklasten in der Nähe der Lakunen oder auf ihren mononukleären Vorläuferzellen (50,171). Zudem wurde RANK auf dendritischen Zellen nachgewiesen (225). Die Regulation der RANK-Expression wurde im Vergleich weniger intensiv studiert. Es wird jedoch angenommen, dass TGF- β , Vitamin D3 und Dexamethason zu einem Anstieg der RANK-mRNA führen (39).

RANKL, das in der Literatur auch TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), ODF (Osteoklasten-differenzierender Faktor) oder OPGL (Osteoprotegerin-Ligand) genannt wird, besitzt 317 Aminosäuren (226). Das Protein wird in vivo von Osteoblasten, Odontoblasten, Pulpazellen, PDL-Zellen und Zementoblasten unter systemischen Einfluss von 1,25-Dihydroxyvitamin D3, IL-11 und Parathormon (PTH) produziert. Auch Stromazellen, Fibroblasten und aktivierte T-Zellen exprimieren den Liganden. Im Rahmen der Immunantwort stimulieren somit Zytokine, Chemokine und andere Mediatoren periostale Osteoblasten dazu, die Expression von RANKL auf ihrer Oberfläche zu erhöhen (227). RANKL wird in einer membrangebundenen Form exprimiert oder in eine lösliche Form durch Enzyme

gespalten (228). Die zellgebundene Form von RANKL wird von Osteoblasten exprimiert, wohingegen aktivierte T-Zellen lösliches RANKL bilden (s-RANKL) (212). Studien bestätigen, dass die lösliche Form des RANKL, bei Zugabe in Zellkulturen die Osteoklastenvorläufer zur Fusion anregen, das Überleben von Osteoklasten fördern und die Zellen resorptiv aktiv werden lassen (229). Die RANKL-Bildung durch aktivierte T-Zellen zeigt erneut, dass die Resorption durch das Immunsystem reguliert wird. RANKL mRNA wird vor allem im Knochen und Knochenmark, aber auch im Lymphgewebe exprimiert. RANKL soll zudem sogar von Osteoklasten und Odontoklasten exprimiert werden, was für einen auto- oder parakrinen Effekt auf diese Zellen durch RANKL spricht (171). Die Wirkung von RANKL bildet sich aus, wenn es an seinen Rezeptor RANK bindet. Sie besteht zusammen mit dem ebenso wichtigen Faktor M-CSF (Macrophage Colony Stimulation Factor) darin, die Osteoklastenbildung sowie deren Fusion und Differenzierung zu fördern. Zudem sind sie an deren Aktivierung und Überleben aktiv beteiligt. Studien haben gezeigt, dass die Zugabe von RANKL zu Osteoklasten, wichtige funktionelle Veränderungen, wie eine erhöhte Knochenresorption und die vermehrte Formation von Aktinringen, bewirken (230).

Das RANKL/RANK/OPG- System kontrolliert somit die klastische Funktion während der Umbauprozesse des Knochens, ist aber auch in die Vorgänge während der Wurzelresorption involviert. Diesbezüglich geben mehrere Autoren an, dass sich die Mechanismen der Wurzelresorption und Knochenresorption auf zellulärer Ebene zu gleichen scheinen (63,142,231–235). Als Hinweis darauf wurden in zahlreichen dentalen Geweben und Zellen, verschiedene Konzentrationen von RANKL, RANK und OPG gemessen. Lössdörfer et. al konnten dementsprechend RANKL in Odontoblasten, Pulpa-Fibroblasten, PDL-Fibroblasten und einzelnen Odontoklasten nachweisen. Es wurde ferner herausgefunden, dass auch OPG von den PDL-Zellen exprimiert wird. Entsprechender Untersuchungen zu Folge findet sich RANK hingegen auf Odontoklasten, welche auf der Dentinoberfläche in Resorptionslakunen lokalisiert sind, wieder und ist in deren Zellmembran verankert (171).

Die resorptive Aktivität der Odontoklasten ist dementsprechend eng mit der Expression des RANKL/RANK/OPG -Systems durch PDL-Zellen und Zellen der Pulpa verknüpft. Es konnte gezeigt werden, dass PDL-Zellen, die aus nicht-resorbierenden Milchzähnen oder permanenten Zähnen extrahiert wurden, OPG exprimieren, jedoch kein RANKL. PDL-Zellen aus resorbierenden Milchzähnen exprimierten hingegen vorwiegend

RANKL. RANKL reguliert somit die Osteoklastendifferenzierung und dosisabhängig auch deren Resorptionsaktivität und Effizienz. OPG hemmt diese Effekte von RANKL auf Osteoklasten (59,142,236). In der Umgebung des Zahnfollikels des permanenten Zahnkeims, unterstützt das Verhältnis von OPG und RANKL eher die Osteoklastenbildung und fördert somit die Milchzahnresorption und den Zahndurchbruch (59). Zytokine wie PTHrP (Parathormon-related protein) $Il-1\alpha$ und TGF- $\beta 1$, die von dem Zahnfollikel und dem Stratum reticulare der Schmelzpulpa gebildet werden, stimulieren die Expression von RANKL durch Follikelzellen und Zellen des Milchzahn-PDL während des Zahndurchbruchs. PTHrP kontrolliert die Regulation der relativen Expression an RANKL und OPG von Follikelzellen und PDL-Zellen. PTHrP erhöht den Anteil an RANKL und senkt die Expression von OPG über einen cAMP/PKA (Proteinkinase) -unabhängigen Signalweg und führt so zur Milchzahnresorption. M-CSF, gebildet durch Odontoblasten, Ameloblasten und Zellen der Pulpa, führt zu einer Erhöhung der Expression von RANK und zu einer Unterdrückung der OPG-Expression (237). Die lokal gebildeten Zytokine aktivieren ebenso T-Lymphozyten, welche wiederum lösliches RANKL exprimieren und zu einer Differenzierung und Aktivierung der Präodontoklasten führen (238). Es ist wichtig anzumerken, dass bei dieser physiologischen Form der Wurzelresorption keinerlei mikrobielle Beteiligung stattfindet (239). Abbildung 5 zeigt die Beteiligung des RANK/RANKL/OPG-Systems an der physiologischen Wurzelresorption.

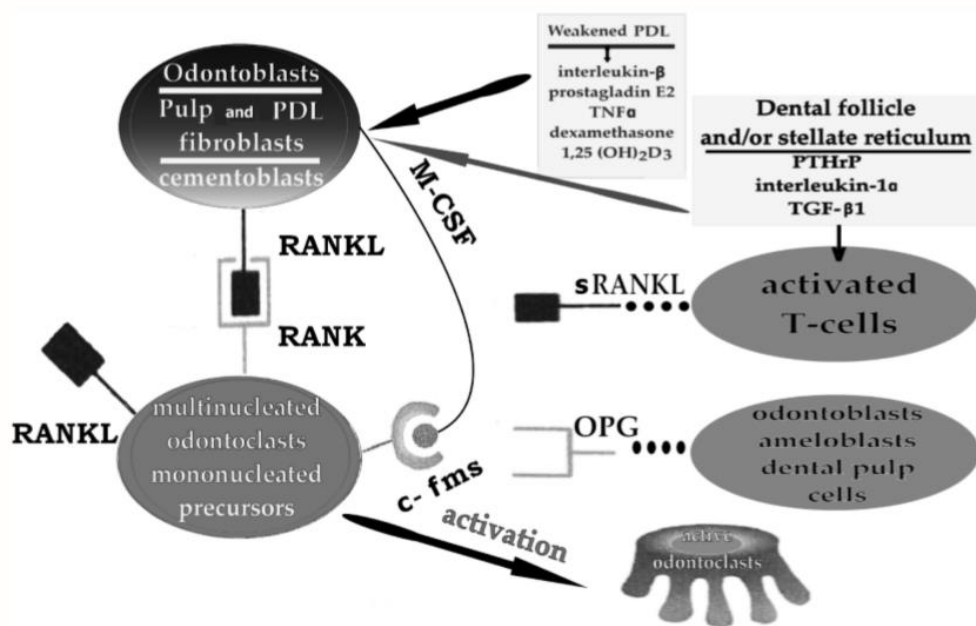


Abb. 5 Schematische Darstellung der Abläufe während der physiologischen Wurzelresorption. Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Tyrovola et. al., 2008 (218)

Im Rahmen der kieferorthopädischen Zahnbewegung wird eine biomechanisch induzierte Hochregulation des RANK/RANKL-Systems ebenfalls angenommen. Die PDL-Fibroblasten exprimieren während der Zahnbewegung RANKL auf der komprimierten Seite des PDL als Antwort auf den induzierten mechanischen Stress. Somit wird das Level von RANKL und OPG zugunsten von RANKL verschoben, was wiederum zu einer gesteigerten Osteoklastogenese und schließlich Wurzelresorption führt (199,231,232,240).

Die Studienlage über die Pathophysiologie traumatisch induzierter Wurzelresorptionen ist im Vergleich zur kieferorthopädisch bedingten Resorption rar. Diese Prozesse scheinen sich jedoch bis zum jetzigen Kenntnisstand, bezüglich ihrer Morphologie und Histologie nicht wesentlich voneinander zu unterscheiden. Es wurde bei externen Wurzelresorptionen, die durch Zahntraumata ausgelöst wurden, ebenso beobachtet, dass die betroffenen komprimierten PDL-Zellen, vermehrt RANKL exprimieren und OPG unterdrückt wird. Immunohistologische Studien haben gezeigt, dass RANKL dabei sowohl von Odontoblasten, Zellen der Pulpa, Fibroblasten als auch von Zementoblasten exprimiert wird.

Zusätzlich dazu scheinen jedoch vor allem die durch bakterielle Infektion hervorgerufenen Entzündungen bei der Entstehung progressiv verlaufender Wurzelresorptionsformen nach Trauma eine entscheidende Rolle zu spielen. Studien haben diesbezüglich gezeigt, dass sich die RANKL-Produktion erhöht, wenn PDL-Zellen mit dem Bakterium *Prevotella intermedia* oder mit den Lipopolysacchariden (LPS) von *P. nigrescens* inkubiert werden (241). Da die genannten gramnegativen Bakterien unterschiedliche Oberflächenantigene (LPS) besitzen, kann davon ausgegangen werden, dass eine große Anzahl an Bakterien in der Lage ist, die Differenzierung und Aktivierung von resorbierenden Zellen zu stimulieren. Ebenso grampositive Bakterien wie z.B. *Streptococcus pyogenes* scheinen die RANKL-Produktion zu erhöhen (242). Das grampositive Bakterium *Staphylococcus aureus* und dessen Oberflächenproteine, fungieren hingegen mit einem von RANKL unabhängigen Mechanismus als Osteoklastenstimulator (243,244). Diese Oberflächenproteine (SAP = Surface-associated-proteins) scheinen dabei potente Stimulatoren für die Wurzelresorption zu sein (245). Lipoteichonsäure, eine biologisch aktive Oberflächenkomponente, die sich ausschließlich auf grampositiven Bakterien wiederfindet, soll durch einen ähnlichen Mechanismus wie die LPS der gramnegativen Bakterien, Resorptionen verursachen (246).

4.3.2.3 Differenzierung der Osteoklasten

Osteoklasten differenzieren sich durch Fusion aus monozytären, hämatopoetischen Vorläuferzellen der Monozyten-Makrophagen-Linie unter dem Einfluss verschiedener Hormone und lokalen, sowie systemischen Faktoren. Es wurde gezeigt, dass ein Netzwerk aus diesen Faktoren an der Bildung, Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten beteiligt ist (247). Dabei spielen besonders die von Osteoblasten und Stromazellen, in löslicher und membrangebundener Form gebildeten Zytokine, M-CSF und RANKL eine entscheidende Rolle (125) (248).

Folgende Abbildung 6 zeigt den Differenzierungspfad von Osteoklastenvorläuferzellen zu aktiven Osteoklasten.

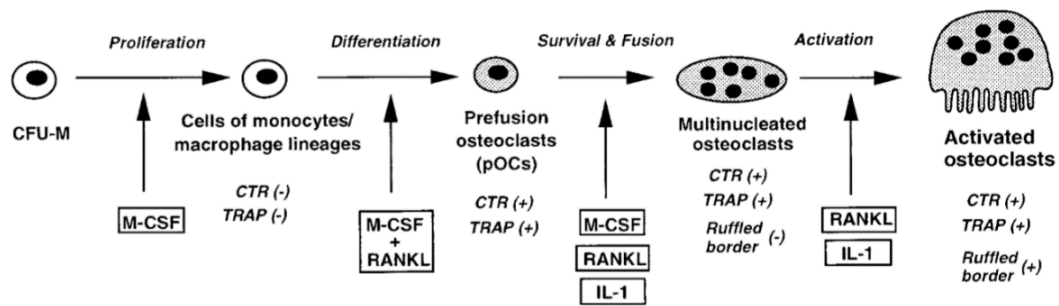


Abb. 6 Differenzierungspfad von Osteoklastenvorläuferzellen zu aktiven Osteoklasten mit den für jeden Schritt benötigten Zytokinen. Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Suda et al., 1999 (152)

Die Stimulierung der Osteoklastendifferenzierung erfolgt über die Bindung von M-CSF an seinen Rezeptor auf den Vorläuferzellen CFU-M (colony forming unit - macrophage). Für diesen Rezeptor kodiert das Protoonkogen c-fms (colony-stimulation factor-1 receptor). c-fms wird sowohl von Vorläuferzellen als auch von terminal differenzierten Osteoklasten exprimiert (249). M-CSF ist vor allem für die Proliferation dieser Zellen, sowie deren Überleben verantwortlich. Die Bindung von M-CSF an seinen Rezeptor bewirkt zunächst die Proliferation der Zellen und die Umwandlung der Vorläuferzelle CFU-M in eine unreife Osteoklasten-Vorläuferzelle mit dem Rezeptor RANK. M-CSF soll somit aktiv an der Induktion des Rezeptors RANK auf den Osteoklastenvorläuferzellen beteiligt sein (249). Zusätzlich dazu scheint es auch die Expression von OPG zu unterdrücken (237). M-CSF ist jedoch nicht nur essentiell in dieser frühen Entwicklungsphase der Osteoklasten, sondern wird außerdem bei ausdifferenzierten Osteoklasten zur Erhöhung der Motilität und zum Schutz vor Apoptose benötigt (250). M-CSF- Knockoutmäuse zeigen dementsprechend eine Verminderung der Makrophagenzahl, besitzen keine Osteoklasten und entwickeln dadurch letztlich eine sogenannte Osteopetrose. Letzteres Krankheitsbild stellt eine pathologische Anhäufung von Knochenmatrix dar. Diese Tatsache unterstreicht zusätzlich die wichtige Rolle von M-CSF in der Osteoklastogenese und somit im Resorptionsprozess (251).

RANKL bindet an den Transmembranfaktor RANK, der auf Osteoklasten und deren Vorläuferzellen exprimiert wird (252). Dies führt daraufhin zusammen mit M-CSF zur

Differenzierung zu pOCs (prefusion osteoclasts) und schließlich zur Fusion der pOCs zu mehrkernigen Osteoklasten. Anschließend kommt es durch RANKL und Interleukin 1 (IL-1) zu deren Aktivierung und Ausbildung einer ruffled border (40). Ein aktiver und resorptionsfähiger Osteoklast ist entstanden. Die angesprochenen Vorgänge werden in folgender Abbildung 7 nochmal schematisch verdeutlicht.

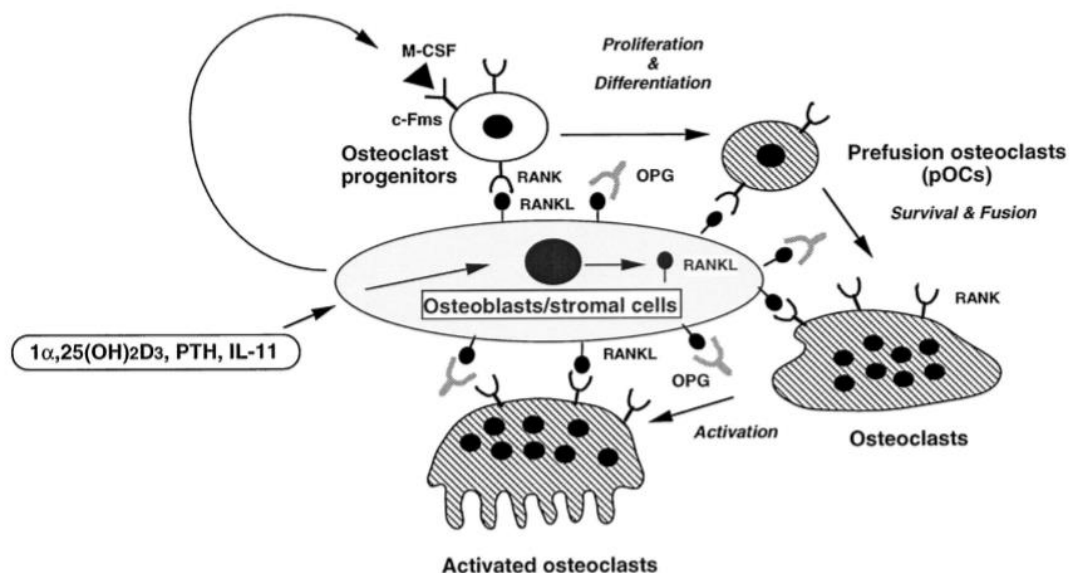


Abb. 7 Schematische Darstellung der Osteoklastendifferenzierung -und Aktivierung durch Osteoblasten und Stromazellen. Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Suda et al., 1999 (152)

4.3.2.4 Stimulatoren und Inhibitoren der Resorption

Bereits zuvor in den entsprechenden Textstellen angedeutet, werden im Folgenden die Stimulatoren und Inhibitoren der Wurzelresorption zum besseren Verständnis nochmal zusammenfassend dargelegt.

Zu den Stimulatoren der Knochenresorption zählen systemische Faktoren wie das von der Nebenschilddrüse gebildete Parathormon (PTH) und Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3), die Wirkform des Vitamins D3. PTH stimuliert die Osteoblasten über einen cAMP-abhängigen Signalweg zur Expression von RANKL. Zudem kommt es durch PTH zu einem Anstieg an Proteasen und einer Abnahme der Menge an Protease-Inhibitoren und Matrixablagerungen. Es nimmt zudem auch

direkten Einfluss auf die Osteoklasten und erhöht deren Carboanhydrase II-Aktivität. Zudem unterstützt es die Fusion zu mehrkernigen Riesenzellen. Es wurde nachgewiesen, dass auch Fibroblasten des parodontalen Ligaments, ähnlich wie die Osteoblasten, auf die Stimulation durch PTH reagieren, z.B. mit einer Erhöhung oder Senkung der cAMP-Konzentration (253). Somit scheinen Fibroblasten des PDL auf eine hormonelle Stimulation und auf mechanische Beanspruchungen mit Veränderungen der OPG/RANKL-Relation zu reagieren (63,236,254). Es lässt sich daher annehmen, dass PTH neben dem Knochen, auch die Aktivität parodontaler Gewebe beeinflussen kann. Forscher konnten dementsprechend zeigen, dass PTH und PTHrP auch positiven Einfluss auf den Zahndurchbruch und die kieferorthopädische Zahnbewegung nehmen (255–257). Die Tatsache, dass es im Versuch bei PTHrP-Knockout-Mäuse zu keinem Zahndurchbruch kommt und sich eine Ankylose ausbildet, unterstützt diese Annahme. (256) In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass Gewebe innerhalb des sich entwickelnden PDL PTH-Rezeptoren exprimieren (258). Calcitriol hingegen verstärkt die resorptive Aktivität bereits reifer Osteoklasten, ohne die relativen Anzahl an Osteoklasten zu erhöhen. Der genaue Mechanismus dieser Wirkung ist jedoch bislang unbekannt (115). Neben den systemischen Faktoren zählen auch lokal gebildete Faktoren, wie die Zytokine M-CSF, IL-6, IL-1, IL-1 β , IL-11, TNF- α und β sowie TGF- α zu den Stimulatoren von Resorptionsprozessen. Sie werden von Entzündungszellen, wie Makrophagen und Leukozyten, in Reaktion auf die Stimulation durch Bakterien, Gewebstrümmer und die Zytokine selbst gebildet. Der bereits ausführlich vorgestellte lösliche Faktor M-CSF scheint dabei der wichtigste Faktor bezüglich der Proliferation, der Differenzierung und des Überlebens der klastischen Zellen zu sein. Während einige der lokalen Faktoren über die Aktivierung OPG/RANK/RANKL-Systems wirken und deren Expression beeinflussen, scheinen manche Zytokine jedoch auch unabhängig davon zu agieren. Letzteres scheint unter anderem für IL-1 und TNF- α zuzutreffen. Sie sollen beispielsweise an der Progression entzündlicher Erkrankungen, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis oder Parodontitis, über einen von OPG/RANK/RANKL unabhängigen Weg beteiligt zu sein (225,259). Diese Tatsache unterstreicht die Komplexität des Resorptionsprozesses und dessen Regulation und stellt klar, dass beides auf einem Zusammenspiel mehrerer Komponenten und Mechanismen beruht. Zudem wurde gezeigt, dass TNF- α die Entwicklung von Osteoklasten fördert, indem es die Differenzierung von pOCs aus hämatopoetischen Stammzellen stimuliert (204).

Darüber hinaus soll es die Aktivität reifer Osteoklasten fördern. TNF- α scheint zudem die Expression des Rezeptors c-fms durch pOCs zu fördern und die Bildung und das Überleben dieser Zellen selbst zu stimulieren (260). IL-1 ist wesentlich an Entzündungsprozessen im Körper beteiligt. Zudem konnte gezeigt werden, dass es ebenso eng mit resorptiven Prozessen von Zahnhartgeweben verknüpft ist, die in Zusammenhang mit periapikalen and parodontalen Infektionen stehen (261,262). Es induziert dabei indirekt die Bildung, Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten über Osteoblasten. Zudem stimuliert es lokal die Resorption durch die Produktion und Freisetzung von Prostaglandin E2 (PGE2) und kann darüber hinaus auch direkten Einfluss auf die Osteoklasten nehmen. Die Wirkung von IL-1 soll zudem von IL-6 verstärkt werden. IL-6 nimmt Einfluss auf osteoblastäre Stromazellen und induziert so die RANKL-Expression. Zudem nimmt es indirekten Einfluss auf die Osteoklastendifferenzierung (152). Das Gewebshormon PGE2 stimuliert wiederum die Bildung der Osteoklasten indem es die Fusion der Osteoklastenvorläuferzellen verstärkt. Es wird lokal durch Entzündungszellen ausgeschüttet und scheint zudem die resorptive Aktivität bereits existierender Zellen zu erhöhen (263). Es wird angenommen, dass PGE2 die Bildung und Aktivität von Zementoklasten verstärkt, indem es die RANKL/OPG-Expression durch Zementoblasten kontrolliert. Dies soll ähnlich wie bei PTHrP über einen PKA-abhängigen Signalweg geschehen (264). Auch Prostaglandin E2 macht die Verknüpfung der Resorption mit immunologischen Prozessen deutlich. So werden durch diese Substanz im Körper grundsätzlich die notwendigen Maßnahmen ausgelöst, um auf Wunden oder andere Verletzungen zu reagieren. Entzündungen, eine Verengung der Blutgefäße und eine Verstärkung der Blutgerinnung und Schmerzwahrnehmung sind die Folge. Wie bereits angesprochen gilt neben den genannten Faktoren die Entzündung, verursacht durch eine mikrobielle Infektion, als Hauptursache für zahlreiche progressive Resorptionsformen. Für Bakterien existieren dabei verschiedene Mechanismen zur Induktion des Resorptionsprozesses. Zum einen produzieren sie Säuren und Proteasen, die die Matrixkomponenten des Gewebes zerstören. Zum anderen stimulieren sie vor allem bei der Wurzelresorption durch ihre spezifischen Oberflächenproteine (LPS), die Produktion osteolytischer Faktoren durch Osteoblasten und Makrophagen. Zu diesen Faktoren zählen lysosomale Enzyme und Collagenasen sowie IL-1, IL-6, M-CSF und PGE2. Letztere erhöhen bekanntermaßen wiederum die Osteoklastenaktivität (265). Zudem wurde gezeigt, dass sich Leukozyten in der Anwesenheit von LPS zu

Osteoklasten differenzieren (6). Somit besitzen die bakteriellen Endotoxine (LPS) eine fördernde Wirkung auf resorptive Vorgänge. Diese Endotoxine sind Bestandteile der Lipopolysaccharide der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien. Sie werden von lebenden gramnegativen Bakterien durch Abspaltung von Vesikeln oder bei deren Sterben freigesetzt. Trotz dieser Erkenntnisse ist die Rolle der einzelnen Mikroorganismen in Bezug auf die Resorption noch nicht gänzlich geklärt. Choi et al. konnten jedoch nachweisen, dass Parodontalkeime wie *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* und *Treponema socranskii*, die Osteoklastenbildung induzieren können, indem durch sie eine zunehmende Expression von RANKL und Prostaglandin E₂ stattfindet (266). Die Expression von OPG wurde im Versuch dementsprechend vermindert. Eine erhöhte Produktion von RANKL und eine Stimulation der Osteoklastogenese wurde, wie bereits angesprochen, jedoch auch durch grampositive Bakterien und ihre Oberflächenproteine beobachtet.

Neben all diesen Resorption-induzierenden Faktoren gibt jedoch auch Stoffe, die klastische Zellen und somit die Resorptionsvorgänge inhibieren. Dazu zählt als systemischer Faktor das Hormon Calcitonin. Es verringert die Zellmotilität der klastischen Zellen und fördert deren Rückzug aus der Resorptionsfront. Dabei wirkt es über den für Osteoklasten spezifischen Calcitoninrezeptor CTR schon in geringsten Mengen (267,268). Der inhibitorische Effekt von Calcitonin konnte auch für die Zahnhartsubstanz resorbierenden Odontoklasten gezeigt werden, der direkte Nachweis von Calcitoninrezeptoren auf deren Oberfläche fehlt jedoch bisher (142,269,270).

Darüber hinaus scheinen auch das weibliche Geschlechtshormon Östrogen, sowie Interferon und Kortikosteroide eine inhibierende Wirkung auf resorptive Vorgänge im Körper zu haben. Neben diesen systemischen Faktoren, sind auch die lokal gebildeten Zytokine IL-4, IL-8, IL-10, IL-18 an der Inhibierung der klastischen Zellen beteiligt (239,271). Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-2 (FGF-2) scheint interessanterweise einen gegensätzlichen Effekt auf die Osteoklasten- Differenzierung und Aktivierung zu haben (272). Der Effekt, den FGF-2 auf die Osteoklasten ausübt, wird durch OPG und dem Cyclooxygenase-2- Inhibitor unterdrückt. Dies deutet daraufhin, dass FGF-2 die Osteoklasten teilweise über die Bildung von Prostaglandin stimuliert. Andererseits soll FGF-2 jedoch einen Gegenspieler von M-CSF darstellen und auf die Osteoklastenvorläuferzellen somit eine direkt inhibierende Wirkung haben (273).

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen eines Scoping Reviews durch geeignete Mittel möglichst alle bisherigen Erkenntnisse zu den pathophysiologischen Mechanismen, die während Wurzelresorptionen als Folge dentoalveolärer Traumata auftreten, systematisch gesucht, gesammelt und weiterverarbeitet. Die zu diesem Zweck angewandte Methodik weist dabei gewisse Stärken auf und beinhaltet zudem Chancen für weitere Arbeiten zu dem genannten Themengebiet. Andererseits sind in diesem Zusammenhang jedoch auch gewisse Limitationen erkennbar. All diese angesprochenen Aspekte der Methodik sollen im Folgenden näher dargelegt und diskutiert werden.

Hauptbestandteil dieser Arbeit ist es zudem, die durch die Literatursuche gewonnenen Erkenntnisse in Form der Ergebnisse komprimiert und nachvollziehbar zusammenzufassen und somit die verschiedenen Aspekte der vorliegenden Forschungsfrage abzustecken und darzustellen. Während dieses Prozesses zeigten sich nicht nur zahlreiche kontroverse Aussagen unterschiedlicher Autoren, sondern auch gänzlich ungeklärte Sachverhalte. Durch die intensive Durchsicht der vorhandenen Literatur und deren Bearbeitung im Rahmen dieser Arbeit wurden diverse existierende Lücken und Mängel in der vorhandenen Fachliteratur und Evidenz sichtbar. Diese Erkenntnisse und der offensichtliche Bedarf an weiterführender Forschung soll im Folgenden erläutert und näher beschrieben werden. Die Aufarbeitung der Forschungsfrage in Form dieses Scoping Reviews mit all den angesprochenen Punkten kann letztlich dazu beitragen, das Wissen und die Beachtung für dieses Thema zu erhöhen und in Folge dessen die Forschung gezielt weiter voranzutreiben und zu intensivieren. Letztlich können daraus in Zukunft Chancen für den klinischen Alltag in der zahnärztlichen Praxis resultieren, die mit einer Verbesserung der Prognose wurzelresorbierter Zähne einhergeht.

5.1 Diskussion der Methoden

Während heute gewisse Standards für das methodische Vorgehen bei Systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen vorliegen, ist dieses bei den neuen Formen der Evidenzaufbereitung, wie Scoping Reviews oder Evidence Maps, noch nicht gänzlich konsentiert. So findet man in der vorhandenen Literatur oft Unstimmigkeiten bezüglich der empfohlenen Methodik dieser Arbeiten und selbst einheitliche Definitionen fehlen bisher. Um diesem Mangel entgegenzuwirken, erschienen in den letzten Jahren immer mehr Leitlinien und Methodenpapiere, die darauf abzielen, die Vorgehensweisen und die Nomenklatur, die bei dieser Art der Evidenzaufbereitung zum Einsatz kommen, genauer zu definieren, Empfehlungen für deren Anfertigung zu geben und sie in gewissen Punkten von der klassischen und bekannten Systematischen Übersichtsarbeit abzugrenzen (274–276). Dementsprechend wurde das im Methodenteil vorgestellte PRISMA-Statement, das ursprünglich die Qualität des Berichtens über Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen verbessern sollte, an das Format des Scoping Reviews angepasst und in einigen Punkten entsprechend verändert (84). Die dabei entstandene PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) - Checkliste, die im Anhang mit allen Unterpunkten vollständig dargestellt ist, gibt einen Leitfaden vor, wie bei der Anfertigung von Scoping Reviews vorgegangen werden sollte und stellt zudem Unterschiede zum Systematischen Review heraus (84).

Dementsprechend differiert auch diese Arbeit in ihrer Form als Scoping Review, grundsätzlich durch die vergleichsweise weit gefasste Fragestellung, von dem bekannten klassischen Systematischen Review. Charakteristisch für Letzteren ist die Behandlung einer präzisen Forschungsfrage oder eines äußerst begrenzten Themas. Die Auswahl der Literatur erfolgt unter Anwendung vorher strikt definierter Ein- und Ausschlusskriterien. Häufig wird die Auswahl der Treffer zudem auf ein bestimmtes Studiendesign festgelegt (274). Die Fragestellungen Systematischer Übersichtsarbeiten gleichen dabei häufig denjenigen der Primärstudien. Sie werden explizit in Bezug auf die Patientenpopulation, auf Intervention, Kontrollintervention und auf die Zielparameter (Outcome) nach dem sogenannten PICO-Schema formuliert und erstrecken sich häufig über einen langen Zeitraum hinweg. All die genannten Charakteristika der Systematischen Übersichtsarbeiten führen dazu, dass diese üblicherweise keinen aktuellen und vor allem umfassenden Überblick über das

vorliegende Thema, mit all seinen Facetten und Unterkategorien geben können. Aus diesen Gründen fordern Ärzte, Wissenschaftler und andere Entscheidungsträger im Gesundheitswesen immer häufiger eine Form der Evidenzaufbereitung, die einerseits die neuesten Forschungsergebnisse darlegt, sowie andererseits in substanzieller Form systematisch alle zur Verfügung stehende Evidenz oder Evidenzlücken für eine Indikation abbildet (274). Dies sollte dabei vorzugsweise über Interventionen oder auch diagnostische Maßnahmen hinweg und ohne eine Berücksichtigung des Studiendesigns erfolgen (274). Aus diesen Gründen werden letztlich immer häufiger die vergleichsweise neuen Evidence Maps oder Scoping Reviews publiziert, die all den angesprochenen Anforderungen eher gerecht werden sollen (274).

Während die zuletzt genannten Evidenzaufbereitungen somit die Einschätzung darüber erlauben, in welchen Bereichen gesichertes Wissen fehlt und weitere Forschung notwendig ist und sie in diesem Zusammenhang die Beachtung für das Thema und dessen einzelne Aspekte erhöhen, zielen Systematische Übersichtsarbeiten eher darauf ab zu klären, ob das existierende Wissen durch die vorhandenen Studien zuverlässig ist. Die folgende Tabelle 10 fasst die genannten Unterschiede zwischen den beiden Review-Formen nochmals übersichtlich zusammen.

Tab. 10 Gegenüberstellung Systematic Review/Scoping Review modifiziert nach Schmucker et. al., 2013 (274)

	Systematic Review	Scoping Review
Ziele	<ul style="list-style-type: none"> - Systematische Bewertung und Einschätzung der Evidenz 	<ul style="list-style-type: none"> - Systematisches Abbilden der Evidenz und Aufzeigen von Evidenzlücken - Einschätzung, ob Systematischer Review notwendig - Einschätzung, in welchen medizinischen Bereichen zusätzliche Forschung notwendig
Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> - Präzise, eng gefasst - Gleicht häufig der von Primärstudien 	<ul style="list-style-type: none"> - Breite Fragestellung (häufig über Interventionen, Krankheitsbilder oder diagnostische Maßnahmen hinweg) - In der Regel keine Eingrenzung der Fragestellung auf Vergleichsbehandlung und Zielgröße
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> - Durch die Fragestellung oft vorbestimmt 	<ul style="list-style-type: none"> - Jedes Studiendesign berücksichtigt
Qualitätsbewertung	<ul style="list-style-type: none"> - Immer 	<ul style="list-style-type: none"> - In der Regel nicht vorgesehen
Ergebnisdarstellung	<ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive und oft quantitative Ergebnisdarstellung 	<ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Ergebnisdarstellung - Unbewertete Evidenz

Im Hinblick auf das Ziel der Dissertation, den aktuellen Forschungsstand dieses weit gefassten Themengebiets abzubilden und die diesbezüglich bestehende Evidenz zusammenzufassen, ist der Scoping Review mit seinem Format und vorgestellten Eigenschaften für die Ausarbeitung und Anfertigung dieser Arbeit optimal geeignet (277). Durch die weite Fragestellung und die breit angelegte Literatursuche in allen gängigen medizinischen Datenbanken, mit Verzicht auf Einschränkungen und zusätzlicher manueller Suche in verschiedenen Quellen, zielt diese Arbeit darauf ab, möglichst alle verfügbare Information und Evidenz zu vorliegender Forschungsfrage zu finden. Dieses angewandte, sogenannte sensitive Rechercheprinzip mit maximiertem Recall, erhöht die Wahrscheinlichkeit dieses Ziel zu erreichen. Insgesamt kann somit von einer vollständigen Literaturgrundlage für die vorliegende Arbeit ausgegangen werden. Durch Anwendung der Empfehlungen des vorgestellten PRISMA-Statements wurden in dieser Arbeit zudem international anerkannte Standards zur Berichterstattung über Scoping Reviews berücksichtigt. Die dazu im PRISMA-Statement erarbeiteten Punkte wurden von einer internationalen Expertengruppe aus Autoren, Methodikern, Klinikern und Herausgebern von medizinischen Fachzeitschriften zusammengestellt. Sie finden Anwendung und Beachtung in zahlreichen renommierten Institutionen, wie beispielsweise der Cochrane Collaboration, oder in diversen Zeitschriften. Im Hinblick darauf kann bei der Berichterstattung über den vorliegenden Scoping Review von einem angemessenen Qualitätsstandard ausgegangen werden.

Nachteil des angewandten und erläuterten Rechercheprinzips dieser Arbeit ist es jedoch, dass es auch viele nicht relevante Treffer liefert, die im Anschluss intellektuell aussortiert werden müssen. Zwar wurde bei der Recherche eine hohe Präzision der Suchworte gefordert, um im Rahmen dieser Arbeit eine zahlenmäßig realistisch zu bearbeitende Treffermenge zu erhalten, dennoch stellt die Anzahl von 3086 Treffern nach Duplikatentfernung eine beachtliche Datenmenge mit entsprechendem Arbeitsaufwand dar. Dies führt gleichzeitig zu gewissen Limitationen dieser Arbeit.

Durch die nicht strikte Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien auf spezielle Studienkriterien (z.B. Studiendesign, Zeiträume, etc.), sondern ausschließlich in Bezug auf inhaltliche Aspekte wie bei Scoping Reviews üblich, musste im Rahmen der Selektion für jeden Artikel individuell entschieden werden, ob dieser für die Arbeit relevant ist. Somit hat die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien und deren individuelle Interpretation einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die schlussendlich ausgewählte und analysierte Literatur. Wie im Methodenteil dargelegt

war bei der manuellen Suche eine Durchsicht der Literaturlisten aller eingeschlossenen Artikel aus logistischen Gründen nicht möglich und für den Rahmen der Arbeit zu ausufernd und nicht mehr überschaubar. Es wurden somit lediglich die Literaturlisten der von der Autorin als am relevantesten eingestuften Artikel durchsucht. Diese Aspekte und die Tatsache, dass die Autorin die einzige Reviewerin in diesem Prozess darstellte, bekräftigt das Problem der sogenannte Bias-Entstehung und somit einer Verzerrung der Ergebnisse.

Durch Suche in mehreren verschiedenen Quellen und die wiederholte Durchsicht der Artikel mittels der erarbeiteten und festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien mit anschließender Reflektion der jeweiligen Entscheidungen mit der Betreuerin, wurde versucht, dieser Limitation entgegen zu wirken. Darüber hinaus ist es Ziel dieser Arbeit, eine Übersicht über die Evidenz zu einem breiten Thema zu geben und in diesem Zusammenhang dessen Grenzen zu erfassen und abzustecken. Diese Charakteristik der Arbeit erlaubt somit keine Untersuchung eines direkten, patientenbezogenen Outcomes oder gar einer ganz bestimmten klinischen Relevanz für gewisse Gruppen. Gleichzeitig ermöglicht es diese Arbeit, die nicht strikt von vorneherein bestimmte Studienausschlusskriterien festlegt, möglichst alle relevanten Aspekte aus allen Trefferformaten finden, extrahieren und diese dann letztendlich auch einschließen zu können. Mit dieser Vorgehensweise ist das Erfassen aller relevanten Informationen sehr wahrscheinlich. Bei Systematischen Übersichtsarbeiten müssen hingegen oft Studien mittels spezieller Kriterien ausgeschlossen werden, die grundsätzlich jedoch wissenswerte und hilfreiche Inhalte vermitteln können.

Die genannten Punkte machen deutlich, dass bei der Anfertigung dieser Arbeit auf mehreren Ebenen der Bias-Entstehung entgegengewirkt wurde. Zudem kommen dabei aufgrund des Formats der Arbeit keine spezifischen und individuellen Interessen der Autorin zum Tragen. Daher kann die Bias-Entstehung hier als untergeordneter Aspekt angesehen werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Durch die beschriebene Methodik konnten letztlich 834 Artikel aufgrund ihrer inhaltlichen Relevanz bezüglich der Forschungsfrage in diese Arbeit und somit in die qualitative Zusammenfassung einbezogen werden. Die sukzessive Gliederung und Ausarbeitung der einzelnen Informationen und Themenbereiche ermöglichte eine Ordnung und übersichtliche Zusammenfassung der entstandenen großen Datenmenge. Im Rahmen dieses Vorganges wurde ersichtlich, dass sich viele Artikel inhaltlich ähnelten und bezüglich gewisser Aussagen gar überschneiden. Dementsprechend wurden für diese sich wiederholenden Aspekte nicht alle Publikationen zitiert, die jene beinhalteten, sondern exemplarisch einzelne als Quellen angeführt. Diesbezüglich ergibt sich die letztendliche Quellenanzahl der Arbeit.

Betrachtet man ferner die große Datenmenge, die sich nach der speziell etablierten Literaturrecherche für diese Arbeit ergibt, spiegelt diese nicht die Beachtung und den Stand der Forschung für das hier vorliegende Thema wider. Besonders die hier näher beleuchteten pathophysiologischen Grundlagen bei der Entstehung von Wurzelresorptionen nach Trauma finden wenig Beachtung und werden selten explizit behandelt. Spezifische und detaillierte Artikel über traumainduzierte Wurzelresorptionen, die hauptsächlich die Pathophysiologie beleuchten, sind somit äußerst rar. Während Wurzelresorptionen als Komplikation vor allem nach kieferorthopädischer Therapie häufig thematisiert werden und in der Literatur größere Berücksichtigung finden, ist dies im Bereich der Traumatologie in angesprochenem Ausmaß nicht der Fall.

Aus diesen Gründen war es vielfach notwendig, zahlreiche Informationen über die pathophysiologischen Vorgänge mit den daran beteiligten Strukturen und Systemen, aus Publikationen mit anderen Themenschwerpunkten (Knochenresorption, Kieferorthopädie) zusammenzutragen und thematisch zu übertragen. Dieser erarbeitete und stattgefundene inhaltliche Transfer in Bezug auf die unterschiedlichen Ätiologien der Resorptionsprozesse fehlt somit oft gänzlich in anderen Publikationen. Es fällt zudem auf, dass explizite Aussagen zu vielen Aspekten in der Literatur nicht vorhanden sind. Häufig finden sich zahlreiche übereinstimmende Mutmaßungen, eindeutige Nachweise und Quellen bleiben jedoch aus. Unter anderem dadurch bleibt dieses Thema in weiten Gebieten unklar und undurchsichtig.

Beleuchtet man somit in diesem Zusammenhang weiter die komprimierte Zusammenfassung der Literatur in Form der Ergebnisse der Arbeit, wird in dieser schnell deutlich, dass längst nicht alle Bereiche, Aspekte und Zusammenhänge dieses Themas erforscht und verstanden sind. Diese Tatsache ist dabei sicherlich einerseits der hohen Komplexität des Themengebietes, mit seinen diversen biochemischen und molekularen Abläufen geschuldet, liegt aber andererseits sicherlich auch an der angesprochenen, vergleichsweise geringen Beachtung dieses Themas in der Literatur und Forschung. In Folge dessen fehlt heute noch immer die ausreichende und unbedingt notwendige Sensitivität und das Verständnis für die Problematik der Wurzelresorptionen nach Trauma in der zahnärztlichen Praxis. Folglich kommt es durch falsche oder gar nicht gestellte Diagnosen immer noch zu Fehlern und Verzögerungen im Behandlungsablauf, die, je nach individuellem Fall, den Verlust der betroffenen Zähne zur Folge haben können. Gerade für die involvierten Patienten ist diese Tatsache im Hinblick auf die Auswirkungen und Konsequenzen fatal, da nach Trauma bekanntlich überwiegend der ästhetisch überaus wichtige Frontzahnbereich betroffen ist. Trotz der heute zahlreich vorhandenen Versorgungsmöglichkeiten der Zähne, die oft annähernd perfekt die natürliche Situation des Gebisses vor dem Trauma imitieren können, sind die natürlichen Zähne in ihrer Ästhetik und vor allem Funktion dennoch bis heute jeglichem Zahnersatz überlegen. Das Ziel des Zahnerhalts ist somit nach wie vor allgegenwärtig sowie von großer Bedeutung für den Patienten und sollte diesbezüglich je nach Möglichkeit stets im Vordergrund stehen. Arbeiten wie diese tragen in dem Zusammenhang zur Sensibilisierung für vorliegendes Thema bei und vermitteln dem Leser nebenbei evidenzbasiertes, umfangreiches Wissen. Auf dieser Grundlage sollten nicht gestellte Diagnosen sowie unterlassene oder falsche Therapien der Vergangenheit angehören. Die vorliegende Arbeit in Form eines Scoping Reviews lässt genau diese Limitationen der Literatur und Forschung erkennen und deutlich werden. Sie erlaubt dadurch die klare Einschätzung, dass weitere Forschungsarbeiten in Form klinischer Studien und Übersichtsarbeiten notwendig sind.

Im Rahmen der Arbeit fielen diesbezüglich wiederholt einige Aspekte und Sachverhalte des Themas auf, die bis heute besonders kontrovers diskutiert werden und bis zuletzt nicht vollständig geklärt werden konnten. Oft existieren in diesem Zusammenhang unterschiedliche Annahmen oder divergierende Studienergebnisse, die schließlich jedoch keine eindeutigen Aussagen zulassen. Bereits in den Ergebnissen an

entsprechender Stelle angesprochen und dargelegt, sollen sie im Folgenden, noch einmal zusammenfassend vor Augen geführt werden.

Während verschiedene Resorptionsformen bereits sehr gut erforscht und verstanden sind, ist die genaue Ätiologie der externen zervikalen Resorption immer noch ein ausgeprägtes Thema der Debatte in der Literatur und konnte bis zuletzt nicht abschließend geklärt werden. Auch die interne Resorption wirft bezüglich ihrer exakten Ätiologie und Pathophysiologie weiterhin Fragen auf. Dies hat folglich immer noch negative Auswirkungen auf eine adäquate Prävention und Therapie.

Zudem ist man weiterhin auf der Suche nach wirkungsvollen Therapiekonzepten für bereits eingetretene und voranschreitende Ersatzresorptionen, da bislang nur erfolgsversprechende Präventionsstrategien für deren Eintreten existieren. Die Progression lässt sich bis jetzt nicht verhindern und hat letztlich den folgenschweren Verlust des Zahnes zur Folge.

Weiterhin existieren besonders bezüglich der Schutzmechanismen permanenter Zähne vor Resorption mehrere Theorien und Hypothesen verschiedener Autoren. Während somit Einige davon bereits nachgewiesen werden konnten, bleiben Andere bislang unklar. So bleibt die Rolle der Hertwigschen Epithelscheide weiterhin umstritten. Konnten die anderen schützenden anatomischen Strukturen der Zahnwurzel mit ihren histologischen Eigenschaften gut nachvollzogen werden, ist die genaue Rolle einzelner intrinsischer Faktoren, wie z.B. der Anti-Invasionsfaktoren bislang unklar. Zwar gibt es einige Hinweise, dass sie die Initiation des Resorptionsprozesses verhindern können, jedoch fehlen weiterführende Belege.

Auch die Unterschiede zwischen Osteoklasten und Odontoklasten konnten bislang nicht eindeutig geklärt werden. Somit bleibt die letztlich wichtige und vielfach diskutierte Frage, ob es sich bei Beiden schließlich um die gleiche Zelle handelt, weiterhin unbeantwortet.

Der Osteoklast an sich stellt ferner mit seinen histologischen und biochemischen Eigenschaften sowie seiner Regulation ein äußerst komplexes und umfassendes Feld der Forschung dar. So ist noch nicht abschließend geklärt, auf welche Signale er letztlich genau an den Ort der Resorption gelangt und wie die Regulation dieses Vorgangs genau funktioniert. Am Resorptionsort angekommen, sind die stattfindenden Vorgänge bei der Ausbildung der sealing zone und deren Funktionen noch nicht gänzlich verstanden. Zudem ist die beim Resorptionsprozess stattfindende

enzymatische Matrixdegradation mit ihren Enzymen und Abläufen an der ruffled border immer noch weitgehend unbekannt. Wichtige Zusammenhänge bleiben somit unklar. Letztlich stellt die hoch komplexe Orchestrierung der am Resorptionsprozess teilhabenden Strukturen und Systemen, ein noch weitestgehend unerforschtes Gebiet dar. Zwar hat die Wissenschaft mit dem RANKL/RANK/OPG-System eine entscheidende Entdeckung diesbezüglich in den letzten Jahren vorzuweisen, dennoch bleiben viele Zusammenhänge unverstanden.

Auf Grund der Komplexität des Sachverhaltes sowie der Verteilung der Informationen auf unterschiedlichste und zahlreiche Quellen ist die Nachvollziehbarkeit der pathophysiologischen Mechanismen während der Wurzelresorption äußerst schwierig. Somit erscheinen weitere Arbeiten, auch in Form von Systematischen Reviews, zu präzisieren Fragestellungen des Themengebiets für das Verständnis erforderlich und hilfreich. Weiterführende Arbeiten, die sich somit der detaillierteren Beschreibung und Erklärung spezifischer Unterpunkte dieses Themengebietes widmen und deren Evidenz darlegen können, wären daher ein Gewinn bei der Aufarbeitung der hochkomplexen Zusammenhänge. Die Notwendigkeit weiterführender und detaillierterer Evidenzaufbereitungen geht somit aus der vorliegenden Arbeit hervor, die in ihrer Form einen Überblick über das Themengebiet schafft und die unerschöpfliche Detailbeschreibung aller Unterpunkte in diesem Ausmaß nicht leisten kann. Sie bildet jedoch aufgrund ihrer zusammenfassenden Charakteristik eine geeignete und fundierte Grundlage für notwendige, weitere Arbeiten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen eines Scoping Reviews alle verfügbaren Informationen zu den pathophysiologischen Vorgängen bei Wurzelresorptionen als Folge dentoalveolärer Traumata gesucht, gesammelt und zusammengefasst. Das weite Themengebiet der Forschungsfrage umfasst dabei die Aspekte der Ätiologie, der histologischen Grundlagen, der Physiologie sowie der Steuerung und Regulation der Wurzelresorptionen nach Zahntraumata. Zu diesem Zweck wurde mit Hilfe eines medizinischen Bibliothekars eine breit angelegte systematische Literatursuche in relevanten Datenbanken etabliert und diese durch eine zusätzliche manuelle Suche ergänzt und verfeinert. Die dabei erhaltenen Treffer wurden anschließend durch vorher festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien anhand ihrer Relevanz selektiert und weiterverarbeitet. Aus den daraus letztlich verbliebenen Treffern wurden alle relevanten Aspekte extrahiert, gegliedert und zusammengefasst. Die hierfür angewandte Methodik orientiert sich an dem von Experten entwickelten PRISMA-Statement, einem Leitfaden für die Anfertigung von Scoping Reviews. Diese Arbeit stellt letztlich mit ihren Ergebnissen eine komprimierte Zusammenfassung aller relevanten Informationen der gefundenen, sortierten und gesichteten Literatur über das behandelte Themengebiet dar. Die Arbeit in Form des Scoping Review ermöglicht es zusätzlich, einen Überblick über die vorhandene Evidenz zu schaffen und das Thema in seinem Umfang abzustecken. Durch diese Charakteristik konnte gezeigt werden, dass in der bis heute existierenden Literatur in vielen Punkten noch einige Wissenslücken existieren und somit längst noch nicht alle Aspekte der Forschungsfrage verstanden sind. Nicht zuletzt aufgrund der hohen Komplexität des Themas und dessen Umfang, ist daher weiterführende Forschung in Form von Studien und detaillierteren Systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews) unbedingt empfehlenswert. Auch das Problem der geringen Sensitivität und Berücksichtigung der Wurzelresorptionen speziell nach Trauma im Vergleich zu anderen Ätiologien könnte dadurch verringert oder gar behoben werden. Trotz all dieser Lücken in der Literatur verbesserte sich die Datenlage in den letzten Jahren sukzessiv. Durch zahlreiche wichtige und bahnbrechende Errungenschaften der Wissenschaft in den letzten 20 Jahren ist anzunehmen, dass mit einem weiteren Wissenszuwachs auf diesem Gebiet zu rechnen ist. Somit ist es begründet anzunehmen, dass sich in dessen Folge die Prognose wurzelresorbierter Zähne nach dem Trauma stetig verbessern wird.

7 ANHANG

7.1 Datenbankrecherche

Suche in der Datenbank EMBASE

Datenbank	Embase 1974 to 2018 April 02 (oemezd)
Plattform (ggf. incl. Version)	Ovid
Zeitliche Abdeckung der Datenbank	1974 – 2018-04-02
Zeitliche Einschränkung	Keine Einschränkung
Standard-Suchfilter	Keine Suchfilter
Sonstige Limits	Keine Limits
Datum der Suche	2018-04-03
Anzahl der Treffer (vor Dublettenentfernung)	1837

Suchhistorie

Suchschritt	Suchbefehl	Trefferzahl
1	((tooth or teeth or dens or dentes or canin\$ or incisor\$ or incisivi or cuspid\$ or bicuspid or premolar\$ or molar\$ or dental or cervix or cervic\$ or root\$ or cement\$) adj6 (resorpt\$ or resorb\$)) or ((EARR or ERR) and tooth)).ti,ab. or ((exp cytokine/ or cytokine\$.ti,ab.) and (resorpt\$ or resorb\$).ti,ab.) or (odontoclast\$ or cementoclast\$).ti,ab. or (osteoclast/ or osteoclast activity/ or osteoclastogenesis/ or osteoprotegerin/ or osteoclast differentiation factor/) or (osteoclast\$ or Osteoprotegerin or RANK Ligand or RANKL or Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B).ti,ab. or osteolysis/ or (osteoly\$ or ((bone\$ or alveol\$) adj3 (loss\$ or resorpt\$ or resorb\$ or atroph\$))).ti,ab.	133020
2	exp tooth injury/ or tooth replantation/ or ((tooth or teeth or dens or dentes or canin\$ or incisor\$ or incisivi or cuspid\$ or bicuspid or premolar\$ or molar\$ or dental) adj6 (luxat\$ or subluxat\$ or contus\$ or dislocat\$ or exarticulat\$ or intrus\$ or extrus\$ or avuls\$ or ankylos\$ or trauma\$ or injur\$ or fractur\$ or replant\$ or reimplant\$ or re-implant\$ or auto transplant\$ or autotransplant\$)).ti,ab. or ((root or dentoalveol\$ or alveol\$ or periodontal ligament\$ or periodontium or periodontal pocket\$) adj6 (contus\$ or ankylos\$ or trauma\$ or injur\$ or fractur\$)).ti,ab.	27172
3	1 and 2	1837

Suche in der Datenbank Cochrane Library

Datenbank	Cochrane Library: <ul style="list-style-type: none"> • CDRS (Cochrane Database of Systematic Reviews) • DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effect) • CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) • HTA (Health Technology Assessment Database) • EED (NHS Economic Evaluation Database)
Plattform (ggf. incl. Version)	Wiley Online Library
Zeitliche Abdeckung der Datenbank	<ul style="list-style-type: none"> • CDRS (Cochrane Database of Systematic Reviews): 1993 - 2018 • DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effect): 1995 - 2015 • CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials): 1948 – 2018 • HTA (Health Technology Assessment Database): 1994 - 2016 • EED (NHS Economic Evaluation Database): 1988 - 2015
Zeitliche Einschränkung	Keine Einschränkung
Standard-Suchfilter	Keine Suchfilter
Sonstige Limits	Keine Limits
Datum der Suche	2018-04-03
Anzahl der Treffer (vor Dublettenentfernung)	72

Suchhistorie

ID	Search	Hits
#1	[mh "tooth resorption"] or ((tooth or teeth or dens or dentes or canin* or incisor* or incisivi or cuspid* or bicuspid or premolar* or molar* or dental or cervix or cervic* or root* or cement*) near/6 (resorpt* or resorb*)):ti,ab or ((EARR or ERR) and tooth):ti,ab or (([mh cytokines] or (cytokine*):ti,ab) and (resorpt* or resorb*):ti,ab) or (odontoclast* or cementoclast*):ti,ab or ([mh ^osteoclasts] or [mh ^Osteoprotegerin] or [mh ^"RANK Ligand"]) or (osteoclast* or osteoprotegerin or "rank ligand" or rankl or "receptor activator of nuclear factor kappa b"):ti,ab or [mh ^osteolysis] or (osteoly* or ((bone* or alveol*) near/3 (loss* or resorpt* or resorb* or atroph*)):ti,ab	5765
#2	([mh "tooth injuries"] or [mh "tooth replantation"]) or ((tooth or teeth or dens or dentes or canin* or incisor* or incisivi or cuspid* or bicuspid or premolar* or molar* or dental) near/6 (luxat* or subluxat* or contus* or dislocat* or exarticulat* or intrus* or extrus* or avuls* or ankylos* or trauma* or injur* or fractur* or replant* or reimplant* or "re-implant*" or "auto transplant*" or autotransplant*)):ti,ab or ((root or dentoalveol* or alveol* or "periodontal ligament*" or periodontium or "periodontal pocket*") near/6 (contus* or ankylos* or trauma* or injur* or fractur*)):ti,ab	840
#3	#1 and #2	72

Suche in der Datenbank Science Citation Index Expanded

Datenbank	Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) Data last updated: 2018-04-03
Plattform (ggf. incl. Version)	Web of Science
Zeitliche Abdeckung der Datenbank	1965 - present
Zeitliche Einschränkung	Keine Einschränkung
Standard-Suchfilter	Keine Suchfilter
Sonstige Limits	Keine Limits
Datum der Suche	2018-04-03
Anzahl der Treffer (vor Dublettenentfernung)	1263

Suchhistorie

Search History:		
Set	Results	
Save History / Create Alert Open Saved History		
# 3	1,263	#1 AND #2 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=1965-2018
# 2	17,719	(TS = ((tooth OR teeth OR dens OR dentes OR canin* OR incisor* OR incisivi OR cuspid* OR bicuspid OR premolar* OR molar* OR dental) NEAR/6 (luxat* OR subluxat* OR contus* OR dislocat* OR exarticulat* OR intrus* OR extrus* OR avuls* OR ankylos* OR trauma* OR injur* OR fractur* OR replant* OR reimplant* OR re-implant* OR "auto transplant*" OR autotransplant*))) OR (TS = ((root OR dentoalveol* OR alveol* OR "periodontal ligament*" OR periodontium OR "periodontal pocket*") NEAR/6 (contus* OR ankylos* OR trauma* OR injur* OR fractur*))) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=1965-2018
# 1	84,265	(TS = ((tooth OR teeth OR dens OR dentes OR canin* OR incisor* OR incisivi OR cuspid* OR bicuspid OR premolar* OR molar* OR dental OR cervix OR cervic* OR root* OR cement*) NEAR/6 (resorpt* OR resorb*))) OR (TS = ((EARR OR ERR) AND tooth)) OR (TS = ((cytokine*) AND (resorpt* OR resorb*))) OR (TS = (odontoclast* OR cementoclast*)) OR (TS = (osteoclast* OR Osteoprotegerin OR "RANK Ligand" OR RANKL OR "Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B")) OR (TS = ((osteoly* OR bone* OR alveol*) NEAR/3 (loss* OR resorpt* OR resorb* OR atroph*))) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=1965-2018

7.2 Manuelle Durchsicht von Publikationslisten

Autor	Autor
Alexander, S.	Kinirons, M.
Andersson, L.	Lindskog, S.
Andreasen, F. M.	Lin, S.
Andreasen, J. O.	Lössdörfer, S.
Arx, T.	Melcher, A. H.
Consolaro, A.	Patel, S.
Cvek, M.	Trope, M.
Domon, T.	Roodman, G.
Ebeleseder, K.	Sahara, N.
Filippi, A.	Sasaki, T.
Fukushima, H.	Stenbeck, G.
Goetz, W.	Suda, T.
Gupta, S.	Teitelbaum, S.
Hammarström, L.	Tronstad, L.
Heithersay, G.	Wedenberg, C.
Hinckfuss, S.	Wesselink, P.
Holan, G.	Väänänen, H.
Krastl, G.	

7.3 PRISMA-ScR-Checkliste

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	

JB1 = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

7.4 Abkürzungsverzeichnis

ATPase:	Adenosintriphosphatase
BL:	basolaterale Membran
BSP:	bone sialoprotein
CA-2:	Carboanhydrase 2
cAMP:	cyclisches Adenosinmonophosphat
c-fms:	colony-stimulation factor-1 receptor
CFU-M:	colony forming unit-macrophage
CTR:	Calcitoninrezeptor
DSP:	dentin sialoprotein
FGF-2:	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-2
FSD:	apikale funktionelle Sekretionsdomäne
GM-CSF:	granulocyte- macrophage colony-stimulating factor
HA:	Hämagglutinin
IL:	Interleukin
LPS:	Lipopolysaccharide
M-CSF:	macrophage colony-stimulating factor
MMP:	Matrix-Metalloprotease
mRNA:	messenger Ribonukleinsäure
NF-κB:	nuclear factor kappa B
NLM:	National Library of Medicine
ODF:	Osteoklasten-differenzierender Faktor
OPG:	Osteoprotegerin
OPGL:	Osteoprotegerin-Ligand
PDL:	Parodontales Ligament
PGE2:	Prostaglandin E2
PKA:	Proteinkinase
pOCs:	perfusion osteoclasts
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRRS:	Perikanaläre resorptionsresistente Schicht (PRRS)

PTH:	Parathormon
PTHrP:	Parathormon-related protein
RANK:	receptor activator of NF- κ B
RANKL:	RANK (receptor activator of NF- κ B) Ligand
RB:	ruffled border
RGD:	Arginin-Glycin-Asparagin-Aminosäuresequenz
RL:	Resorptionslakune
SAP:	surface-associated-proteins
ScR:	Scoping Review
SZ:	sealing zone
TGF:	transforming growth factor
TNF:	Tumornekrosefaktor
TRANCE:	TNF-related activation-induced cytokine
TRAP:	tartrate-resistant acid phosphatase
VNR:	Vitronectinrezeptor
VSV-G:	vesikuläres Stomatitisvirus G-Protein
μ m:	Mikrometer

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Andreasen JO. Traumatologie der Zähne: Klassifikation, Ätiologie und Epidemiologie. Hannover: Schlütersche; 1988.
2. Hamilton FA, Hill FJ, Holloway PJ. An investigation of dento-alveolar trauma and its treatment in an adolescent population. Part 1: The prevalence and incidence of injuries and the extent and adequacy of treatment received. *Br. Dent. J.* 1997;182(3):91–5.
3. Kaste LM, Gift HC, Bhat M, Swango PA. Prevalence of incisor trauma in persons 6-50 years of age: United States, 1988-1991. *J. Dent. Res.* 1996;75 Spec No696–705.
4. Filippi A, Krastl G. Traumatologie im Milch- und Wechselgebiss. *Quintessenz.* 2007;58.
5. Obijou C. Frontzahntrauma: Eine epidemiologische Studie in Gießen. Gießen; 1994.
6. Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L. Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth. 3rd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1994. 912 p. eng.
7. Von Arx T, Hänni S. Verletzungen der bleibenden Zähne: Teil 4: Therapie der Kronenfrakturen. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin.* 2008;118(8):737–46.
8. Von Arx T, Chappuis V, Hänni S. Verletzungen der bleibenden Zähne: Teil 3: Therapie der Wurzelfrakturen. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin.* 2007;117(2):135–44.
9. Gutwald R, Gellrich NC, Schmelzeisen R. Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie: Für Studium und Beruf mit 71 Tabellen. 2nd ed. Köln: Dt. Zahnärzte-Verl.; 2010. 610 p. ger.
10. Schatz JP, Joho JP. A retrospective study of dento-alveolar injuries. *Dental Traumatology.* 1994;10(1):11–4.
11. Filippi A. Unfallbedingte Zahnverletzungen: Klassifikation, Terminologie und Risikofaktoren. *Quintessenz.* 2009;60(5):525–9.
12. Filippi A, Tschan J, Pohl Y, Berthold H, Ebeleseder K. A retrospective classification of tooth injuries using a new scoring system. *Clin Oral Investig.* 2000;4(3):173–5.
13. Filippi A. Prof. Dr. A. Filippi: ZEPAG-Klassifikation [Internet]. Basel: Universität Basel. 2007. Available from: www.andreas-filippi.ch
14. Von Arx T, Filippi A, Buser D. Avulsion bleibender Zähne: Diagnostische, klinische und therapeutische Aspekte. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin.* 2000;110(7):731–8.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). SK2-Leitlinie: Therapie des dentalen Traumas bleibender Zähne [Internet]: DGMKG; DGZMK. 2015. Available from: https://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/traumalang.pdf
16. Krastl G, Filippi A, Weiger R. Frontzahntrauma: Zahnhartsubstanzverletzungen. *Zahnmedizin up2date.* 2008;(6):519–37.
17. Cavalleri G, Zerman N. Traumatic crown fractures in permanent incisors with immature roots: A follow-up study. *Endod. Dent. Traumatol.* 1995;11(6):294–6.
18. Oikarinen K, Gundlach KK, Pfeifer G. Late complications of luxation injuries to teeth. *Endod Dent Traumatol.* 1987;3(6):296–303.

19. Von Arx T, Wenger P, Hardt N. Spätfolgen nach Traumata bleibender Zähne bei Kindern: Klinische und radiologische Befunde einer retrospektiven Untersuchung. *Acta Med Dent Helv.* 1998;3196–202.
20. Häyrinen-Immonen R, Sane J, Perkki K, Malmström M. A six-year follow-up study of sports-related dental injuries in children and adolescents. *Endod Dent Traumatol.* 1990;6(5):208–12.
21. Herforth A. Traumatische Schädigungen der Frontzähne bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 15 Jahren: Habilitationsschriften der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH; 1982.
22. Filippi A. Traumatologie bleibender Zähne. In: Lambrecht JT, editor. *Zahnärztliche Operationen.* Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH; 2008. p. 171–219.
23. Wolf HF, Baumann MA, Beer R. *Endodontologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
24. Bar-Shavit Z. The osteoclast: A multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *J Cell Biochem.* 2007;102(5):1130–9.
25. Teitelbaum SL. Osteoclasts: What do they do and how do they do it? *Am J Pathol.* 2007;170(2):427–35.
26. Hammarström L, Lindskog S. General morphological aspects of resorption of teeth and alveolar bone. *Int Endod J.* 1985;18(2):93–108.
27. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092385–96.
28. Rucci N. Molecular biology of bone remodelling. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(1):49–56.
29. Cohen MM. The new bone biology: Pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A.* 2006;140(23):2646–706.
30. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(5):444–51.
31. Wintges K. Die Rolle der Osteomakrophagen im Knochenremodeling [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg; 2012. Available from: <http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2012/5805/pdf/Dissertation.pdf>
32. Karsdal MA, Neutzsky-Wulff AV, Dziegiel MH, Christiansen C, Henriksen K. Osteoclasts secrete non-bone derived signals that induce bone formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;366(2):483–8.
33. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93(2):165–76.
34. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(7):3597–602.

35. Kohli SS, Kohli VS. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(3):175–81.
36. Takeda S. Central control of bone remodelling. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):802–7.
37. Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol.* 1999;27(8):1229–41.
38. Kurihara N, Suda T, Miura Y, Nakauchi H, Kodama H, Hiura K, Hakeda Y, Kumegawa M. Generation of osteoclasts from isolated hematopoietic progenitor cells. *Blood.* 1989;74(4):1295–302.
39. Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(2):64–81.
40. Cohen S. Role of RANK ligand in normal and pathologic bone remodeling and the therapeutic potential of novel inhibitory molecules in musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):15–8.
41. Claus A. Zellbiologie der Knochenresorption: Osteoklasten und aktivierte Fibroblasten im Resorptionsassay [Dissertation]. Göttingen: Georg-August-Universität zu Göttingen; 2002. Available from: <https://ediss.uni-goettingen.de/handle/11858/00-1735-0000-0006-ABF0-F?locale-attribute=en>
42. Gravalles EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 1998;152(4):943–51.
43. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravalles EM. Rheumatic diseases: The effects of inflammation on bone. *Immunol Rev.* 2005;208:228–51.
44. Sojod B, Chateau D, Mueller CG, Babajko S, Berdal A, Lézet F, Castaneda B. RANK/RANKL/OPG Signalization Implication in Periodontitis: New Evidence from a RANK Transgenic Mouse Model. *Front Physiol.* 2017;8:338.
45. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015:615486.
46. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res.* 2010;89(12):1349–63.
47. Taylor JJ. Cytokine regulation of immune responses to *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000.* 2010;54(1):160–94.
48. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J. Periodont.* 2008;79(8 Suppl):1569–76.
49. Andreasen JO. External root resorption: Its implication in dental traumatology, paedodontics, periodontics, orthodontics and endodontics. *Int Endod J.* 1985;18(2):109–18.
50. Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *J Oral Sci.* 2007;49(1):1–12.
51. Furseth R. The resorption processes of human deciduous teeth studied by light microscopy, microradiography and electron microscopy. *Arch. Oral Biol.* 1968;13(4):417–31.

52. Sasaki T, Shimizu T, Watanabe C, Hiyoshi Y. Cellular roles in physiological root resorption of deciduous teeth in the cat. *J Dent Res*. 1990;69(1):67–74.
53. Avery JK. Oral development and histology. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2002. 435 p. eng.
54. Prove SA, Symons AL, Meyers IA. Physiological root resorption of primary molars. *J Clin Pediatr Dent*. 1992;16(3):202–6.
55. Sahara N. Cellular events at the onset of physiological root resorption in rabbit deciduous teeth. *Anat Rec*. 2001;264(4):387–96.
56. Kronfeld R. The resorption of the roots of deciduous teeth. *Dent. Cosmos*. 1932;74:103–20.
57. Marks SC, Cahill DR. Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *Journal of Oral Pathology*. 1987;16(4):164–9.
58. Larson EK, Cahill DR, Gorski JP, Marks SC. The effect of removing the true dental follicle on premolar eruption in the dog. *Arch. Oral Biol*. 1994;39(4):271–5.
59. Fukushima H, Kajiya H, Takada K, Okamoto F, Okabe K. Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root-resorption in human deciduous teeth. *European Journal of Oral Sciences*. 2003;(111):352.
60. Obersztyn A. Experimental investigation of factors causing resorption of deciduous teeth. *J. Dent. Res*. 1963;42:660–74.
61. Wu YM, Richards DW, Rowe DJ. Production of matrix-degrading enzymes and inhibition of osteoclast-like cell differentiation by fibroblast-like cells from the periodontal ligament of human primary teeth. *J Dent Res*. 1999;78(2):681–9.
62. Hasegawa T, Kikuri T, Takeyama S, Yoshimura Y, Mitome M, Oguchi H, Shirakawa T. Human periodontal ligament cells derived from deciduous teeth induce osteoclastogenesis in vitro. *Tissue Cell*. 2002;34(1):44–51.
63. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(2):210–20.
64. Jacobovitz M, Lima RKP de. Treatment of inflammatory internal root resorption with mineral trioxide aggregate: A case report. *Int Endod J*. 2008;41(10):905–12.
65. Wedenberg C. Evidence for a dentin-derived inhibitor of macrophage spreading. *Scand J Dent Res*. 1987;95(5):381–8.
66. Lindskog S, Blomlöf L, Hammarström L. Cellular colonization of denuded root surfaces in vivo: Cell morphology in dentin resorption and cementum repair. *Journal of clinical periodontology*. 1987;14(7):390–5.
67. Tronstad L. Root resorption - etiology, terminology and clinical manifestations. *Dent Traumatol*. 1988;4(6):241–52.
68. Trope M. Root resorption of dental and traumatic origin: Classification based on etiology. *Pract Periodontics Aesthet Dent*. 1998;10(4):515–22.
69. Trope M. Root Resorption due to Dental Trauma. *Endodontic Topics*. 2002;1(1):79–100.
70. Kiefner P. Wurzelresorptionen: Eine Übersicht. *Quintessenz*. 2017;68(2):137–48.

71. Patel S, Ford TP. Is the resorption external or internal? *Dent Update*. 2007;34(4):218-20, 222, 224-6, 229.
72. Andreasen JO, Hjorting-Hansen E. Replantation of teeth. II. Histological study of 22 replanted anterior teeth in humans. *Acta Odontol Scand*. 1966;24(3):287–306.
73. Andreasen JO, Kristerson L. The effect of limited drying or removal of the periodontal ligament. Periodontal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Acta Odontol Scand*. 1981;39(1):1–13.
74. Andreasen JO. Periodontal healing after replantation of traumatically avulsed human teeth. Assessment by mobility testing and radiography. *Acta Odontol Scand*. 1975;33(6):325–35.
75. Andreasen JO. Periodontal healing after replantation and autotransplantation of incisors in monkeys. *Int J Oral Surg*. 1981;10(1):54–61.
76. Krastl G, Weiger R. Externe Wurzelresorptionen nach Dislokationsverletzungen. 2012;(21):33–43.
77. Wedenberg C, Lindskog S. Experimental internal resorption in monkey teeth. *Endod Dent Traumatol*. 1985;1(6):221–7.
78. Patel S, Ricucci, D. Durak, C., Tay F. Internal root resorption: A review. *J Endod*. 2010;36(7):1107–21.
79. Peterson J, Pearce PF, Ferguson LA, Langford CA. Understanding scoping reviews: Definition, purpose, and process. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(1):12–6.
80. Davies S. The importance of PROSPERO to the National Institute for Health Research. *Syst Rev*. 2012;15.
81. Deutsches Cochrane-Zentrum, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften- Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien [Internet]. 1st ed. 2013.
82. U.S National Library of Medicine. MEDLINE®: Description of the Database [Internet]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>
83. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Open Med*. 2009;3(3):123-30.
84. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Weeks L, Hempel S, Akl EA, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson MG, Garritty C, Lewin S, Godfrey CM, Macdonald MT, Langlois EV, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tunçalp Ö, Straus SE. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.
85. Aguiar Santos B de, Mendonça S de, Sousa D de, Moreira Neto J, Rocha de Araújo R. Root resorption after dental traumas: classification and clinical, radiographic and histologic aspects. *RSBO*. 2011;(8):440–5.
86. Nakamura I, Takahashi N, Sasaki T, Jimi E, Kurokawa T, Suda T. Chemical and physical properties of the extracellular matrix are required for the actin ring formation in osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11(12):1873–9.

87. Epstein JB, Voss NJ, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestations of multiple myeloma. An unusual case and review of the literature. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology*. 1984;57(3):267–71.
88. Nishimura H, Akimoto Y, Komiya M, Yuzawa M, Nakamura T, Kaneko K, Kohno Y, Namiki Y, Yamamoto H, Ohtake S. An unusual case of external root resorption associated with a cystic lesion. *Nichidai Koko Kagaku*. 1984;10(3):256–9. jpn.
89. Friedman S, Rotstein I, Libfeld H, Stabholz A, Heling I. Incidence of external root resorption and esthetic results in 58 bleached pulpless teeth. *Endod. Dent. Traumatol*. 1988;4(1):23–6.
90. Wedenberg C, Lindskog S. Evidence for a resorption inhibitor in dentin. *Scand J Dent Res*. 1987;95(3):205–11.
91. Wedenberg C, Yumita S. Evidence for an inhibitor of osteoclast attachment in dentinal matrix. *Endod. Dent. Traumatol*. 1990;6(6):255–9.
92. Andreasen JO, Andreasen FM. Root resorption following traumatic dental injuries. *Proc Finn Dent Soc*. 1992;88 Suppl 195–114.
93. Shaw DR, Griffin FM. Phagocytosis requires repeated triggering of macrophage phagocytic receptors during particle ingestion. *Nature*. 1981;289(5796):409–11.
94. Andreasen JO. Relationship between surface and inflammatory resorption and changes in the pulp after replantation of permanent incisors in monkeys. *J Endod*. 1981;7(7):294–301.
95. Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption - diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dent Traumatol*. 2003;19(4):175–82.
96. Yamaoka M, Furusawa K, Ikeda M, Hasegawa T. Root resorption of mandibular second molar teeth associated with the presence of the third molars. *Aust. Dent. J*. 1999;44(2):112–6.
97. Suei Y, Taguchi A, Nagasaki T, Tanimoto K. Radiographic findings and prognosis of simple bone cysts of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol*. 2010;39(2):65–71.
98. Li B, Long X, Wang S, Cheng Y, Chen X. Clinical and radiologic features of desmoplastic ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(8):2173–85.
99. Levander E, Malmgren O. Evaluation of the risk of root resorption during orthodontic treatment: A study of upper incisors. *Eur. J. Orthodont*. 1988;10(1):30–8.
100. Bakland LK. Root resorption. *Dent Clin North Am*. 1992;36(2):491–507.
101. Sringkarnboriboon S, Matsumoto Y, Soma K. Root resorption related to hypofunctional periodontium in experimental tooth movement. *J. Dent. Res*. 2003;82(6):486–90.
102. Andreasen JO, Borum MK, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 3. Factors related to root growth. *Endod Dent Traumatol*. 1995;11(2):69–75.
103. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing. *Endod Dent Traumatol*. 1995;11(2):59–68.
104. Andreasen FM, Pedersen BV. Prognosis of luxated permanent teeth--the development of pulp necrosis. *Endod Dent Traumatol*. 1985;1(6):207–20.
105. Çalışkan MK, Türkün M. Prognosis of permanent teeth with internal resorption: A clinical review. *Endod Dent Traumatol*. 1997;13(2):75–81.

106. Neuvald L, Consolaro A. Cementoenamel junction: Microscopic analysis and external cervical resorption. *J Endod*. 2000;26(9):503–8.
107. Heithersay GS. External root resorption. *Ann R Australas Coll Dent Surg*. 1994;1246–59.
108. Heithersay GS. Invasive cervical resorption following trauma. *Aust Endod J*. 1999;25(2):79–85.
109. Heithersay GS. Invasive cervical resorption: An analysis of potential predisposing factors. *Quintessence Int*. 1999;30(2):83–95.
110. Mavridou AM, Pyka G, Kerckhofs G, Wevers M, Bergmans L, Gunst V, Huybrechts B, Schepers E, Hauben E, Lambrechts P. A novel multimodular methodology to investigate external cervical tooth resorption. *Int Endod J*. 2016;49(3):287–300.
111. Mavridou AM, Hauben E, Wevers M, Schepers E, Bergmans L, Lambrechts P. Understanding External Cervical Resorption in Vital Teeth. *J Endod*. 2016;42(12):1737–51.
112. Andersson L, Bodin I, Sörensen S. Progression of root resorption following replantation of human teeth after extended extraoral storage. *Endod Dent Traumatol*. 1989;5(1):38–47.
113. Blomlöf L, Lindskog S, Andersson L, Hedström KG, Hammarström L. Storage of experimentally avulsed teeth in milk prior to replantation. *J. Dent. Res*. 1983;62(8):912–6.
114. Bansal P, Nikhil V, Kapur S. Multiple idiopathic external apical root resorption: A rare case report. *Journal of Conservative Dentistry*. 2015;18(1):70–2.
115. Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. Tooth resorption. *Quintessence Int*. 1999;30(1):9–25.
116. McHugh KP, Hodivala-Dilke K, Zheng MH, Namba N, Lam J, Novack D, Feng X, Ross FP, Hynes RO, Teitelbaum SL. Mice lacking beta3 integrins are osteosclerotic because of dysfunctional osteoclasts. *J Clin Invest*. 2000;105(4):433–40.
117. Ng KT, King GJ, Courts FJ. Humoral immune response to active root resorption with a murine model. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1990;98(5):456–62.
118. Teitelbaum SL, Stewart CC, Kahn AJ. Rodent peritoneal macrophages as bone resorbing cells. *Calcif Tissue Int*. 1979;27(3):255–61.
119. Mundy CR, Altman AJ, Gondek MD, Bandelin JG. Direct resorption of bone by human monocytes. *Science*. 1977;196(4294):1109–11.
120. Baron R, Neff L, Tran Van P, Nefussi JR, Vignery A. Kinetic and cytochemical identification of osteoclast precursors and their differentiation into multinucleated osteoclasts. *Am J Pathol*. 1986;122(2):363–78.
121. Wannfors K, Hammarström L. Infectious foci in chronic osteomyelitis of the jaws. *Int J Oral Surg*. 1985;14(6):493–503.
122. Andreasen JO. Review of root resorption systems and models. Etiology of root resorption and the homeostatic mechanisms of the periodontal ligament. In: Davidovitch Z, editor. *Biological Mechanisms of Tooth Eruption and Root Resorption, Proceedings of the International Conference at Columbus, Ohio, 1988*. Birmingham: EBSCO Media; 1988. p. 9–21.

123. Kember NF. Cell division in endochondral ossification. A study of cell proliferation in rat bones by the method of tritiated thymidine autoradiography. *J Bone Joint Surg Br.* 1960;42B824–39.
124. Ash P, Loutit JF, Townsend KM. Osteoclasts derived from haematopoietic stem cells. *Nature.* 1980;283(5748):669–70.
125. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet.* 2003;4(8):638–49.
126. Castillo LM, Guerrero CA, Acosta O. Expression of typical osteoclast markers by PBMCs after PEG-induced fusion as a model for studying osteoclast differentiation. *J Mol Histol.* 2017;48(3):169–85.
127. Kamat M, Puranik R, Vanaki S, Kamat S. An insight into the regulatory mechanisms of cells involved in resorption of dental hard tissues. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013;17(2):228–33.
128. Roodman GD. Osteoclast differentiation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2(3):389–409.
129. Xie R, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC. Osteoclast differentiation during experimental tooth movement by a short-term force application: An immunohistochemical study in rats. *Acta Odontol Scand.* 2008;66(5):314–20.
130. Domon T. Mononuclear Odontoclast Participation in tooth resorption: The distribution of nuclei in human odontoclasts. *Anat Rec.* 1997;(249):449–57.
131. Chambers TJ, Revell PA, Fuller K, Athanasou NA. Resorption of bone by isolated rabbit osteoclasts. *J Cell Sci.* 1984;66:383–99.
132. Albrektsson T, Jacobsson M, Turesson I. Bone remodelling at implant sites after irradiation injury. Methodological approaches to study the effects of Co60 administered in a single dose of 15 Gy. *Swed Dent J Suppl.* 1985;28:193–203.
133. Väänänen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM. The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci.* 2000;113 (Pt 3):377–81.
134. Götz W, Quondamatteo F, Ragotzki S, Affeldt J, Jäger A. Localization of cathepsin D in human odontoclasts. a light and electron microscopical immunocytochemical study. *Connect Tissue Res.* 2000;41(3):185–94.
135. Sahara N, Okafuji N, Toyoki A, Suzuki I, Deguchi T, Suzuki K. Odontoclastic resorption at the pulpal surface of coronal dentin prior to the shedding of human deciduous teeth. *Arch Histol Cytol.* 1992;55(3):273–85.
136. Sahara N, Okafuji N, Toyoki A, Ashizawa Y, Deguchi T, Suzuki K. Odontoclastic resorption of the superficial nonmineralized layer of predentine in the shedding of human deciduous teeth. *Cell Tissue Res.* 1994;277(1):19–26.
137. Sahara N, Toyoki A, Ashizawa Y, Deguchi T, Suzuki K. Cytodifferentiation of the odontoclast prior to the shedding of human deciduous teeth: An ultrastructural and cytochemical study. *Anat Rec.* 1996;244(1):33–49.
138. Sahara N, Ashizawa Y, Nakamura K, Deguchi T, Suzuki K. Ultrastructural features of odontoclasts that resorb enamel in human deciduous teeth prior to shedding. *Anat Rec.* 1998;252(2):215–28.

139. Sasaki T, Motegi N, Suzuki H, Watanabe C, Tadokoro K, Yanagisawa T, Higashi S. Dentin resorption mediated by odontoclasts in physiological root resorption of human deciduous teeth. *Am J Anat.* 1988;183(4):303–15.
140. Pierce AM. Experimental basis for the management of dental resorption. *Endod Dent Traumatol.* 1989;5(6):255–65.
141. Nilsen R, Magnusson BC. Enzyme histochemistry of induced heterotropic bone formation in guinea-pigs. *Arch. Oral Biol.* 1979;24(10-11):833–41.
142. Oshiro T, Shibasaki Y, Martin TJ, Sasaki T. Immunolocalization of vacuolar-type H⁺-ATPase, cathepsin K, matrix metalloproteinase-9, and receptor activator of NFκappaB ligand in odontoclasts during physiological root resorption of human deciduous teeth. *Anat Rec.* 2001;264(3):305–11.
143. Birkedal-Hansen H. Osteoclastic resorption of 3H-proline labelled bone, dentine and cementum in the rat. *Calcif Tissue Res.* 1974;15(1):77–80.
144. Lasfargues JJ, Saffar JL. Inhibition of prostanoid synthesis depresses alveolar bone resorption but enhances root resorption in the rat. *Anat Rec.* 1993;237(4):458–65.
145. Lindskog S, Blomlöf L, Hammarström L. Repair of periodontal tissues in vivo and in vitro. *Journal of clinical periodontology.* 1983;10(2):188–205.
146. Jones SJ, Boyd A. A resorption of dentine and cementum in vivo and in vitro. In: Davidovitch Z, editor. *Biological Mechanisms of Tooth Eruption and Root Resorption, Proceedings of the International Conference at Columbus, Ohio, 1988.* Birmingham: EBSCO Media; 1988.
147. Wesselink PR, Beertsen W, Everts V. Resorption of the mouse incisor after the application of cold to the periodontal attachment apparatus. *Calcif Tissue Int.* 1986;39(1):11–21.
148. Boyde A, Ali NN, Jones SJ. Resorption of dentine by isolated osteoclasts in vitro. *Br. Dent. J.* 1984;156(6):216–20.
149. Jones SJ, Boyde A, Ali NN. The resorption of biological and non-biological substrates by cultured avian and mammalian osteoclasts. *Anat Embryol.* 1984;170(3):247–56.
150. Babaji P, Devanna R, Jagtap K, Chaurasia V, Jerry J, Choudhury B, Duhan D. The cell biology and role of resorptive cells in diseases: A review. *Annals of African Medicine.* 2017;16(2):39–45.
151. Akamine A, Hashiguchi I, Toriya Y, Maeda K. Immunohistochemical examination on the localization of macrophages and plasma cells in induced rat periapical lesions. *Endod. Dent. Traumatol.* 1994;10(3):121–8.
152. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20(3):345–57.
153. Rifkin BR, Baker RL, Somerman MJ, Pointon SE, Coleman SJ, Au WY. Osteoid resorption by mononuclear cells in vitro. *Cell Tissue Res.* 1980;210(3):493–500.
154. Speziani C, Rivollier A, Gallois A, Coury F, Mazzorana M, Azocar O, Flacher M, Bella C, Tebib J, Jurdic P, Rouboudin-Combe C, Delprat C. Murine dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts is differentially regulated by innate and adaptive cytokines. *Eur J Immunol.* 2007;37(3):747–57.

155. Andreasen FM. Pulpal healing after luxation injuries and root fracture in the permanent dentition. *Endod Dent Traumatol.* 1989;5(3):111–31.
156. Hatakeyama J, Sreenath T, Hatakeyama Y, Thyagarajan T, Shum L, Gibson CW, Wright JT, Kulkarni AB. The receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand-mediated osteoclastogenic pathway is elevated in amelogenin-null mice. *J Biol Chem.* 2003;278(37):35743–8.
157. Polson AM, Caton J. Factors influencing periodontal repair and regeneration. *J Periodontol.* 1982;53(10):617–25.
158. Schaffner P, Dard MM. Structure and function of RGD peptides involved in bone biology. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60(1):119–32.
159. Ishijima M, Rittling SR, Yamashita T, Tsuji K, Kurosawa H, Nifuji A, Denhardt DT, Noda M. Enhancement of osteoclastic bone resorption and suppression of osteoblastic bone formation in response to reduced mechanical stress do not occur in the absence of osteopontin. *J Exp Med.* 2001;193(3):399–404.
160. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J. Periodont.* 1976;47(5):256–60.
161. Melcher AH. Repair of wounds in the periodontium of the rat. Influence of periodontal ligament on osteogenesis. *Arch. Oral Biol.* 1970;15(12):1183–204.
162. Lindskog S, Hammarström L. Evidence in favor of an anti-invasion factor in cementum or periodontal membrane of human teeth. *Scand J Dent Res.* 1980;88(2):161–3.
163. Melcher AH, Turnbull RS. Inhibition of osteogenesis by peri-odontal ligament. *J Periodontal Res.* 1972;10(16):
164. Rathe F, Nölken R, Deimling D, Krüger-Ratka P. Externe Wurzelresorptionen. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2006;(116):245–53.
165. Lindskog S. Formation of intermediate cementum. II: A scanning electron microscopic study of the epithelial root sheath of Hertwig in monkey. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1982;2(2):161–9.
166. Owens PD. The root surface in human teeth: A microradiographic study. *J Anat.* 1976;122(Pt 2):389–401.
167. Lindskog S, Blomlöf L, Hammarström L. Mitoses and microorganisms in the periodontal membrane after storage in milk or saliva. *Scand J Dent Res.* 1983;91(6):465–72.
168. Sakata M, Shiba H. Expression of Osteoprotegerin (Osteoclastogenesis Inhibitory Factor) in Cultures of Human Dental Mesenchymal Cells and Epithelial Cells. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999;14(9):1486–92.
169. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveirados-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999;397(6717):315–23.
170. Wada N, Maeda H, Tanabe K, Tsuda E, Yano K, Nakamuta H, Akamine A. Periodontal ligament cells secrete the factor that inhibits osteoclastic differentiation and function: The factor is osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Periodontal Res.* 2001;36(1):56–63.

171. Lossdörfer S, Götz W, Jäger A. Immunohistochemical localization of receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) and its ligand (RANKL) in human deciduous teeth. *Calcif Tissue Int.* 2002;71(1):45–52.
172. Xiong J, Piemontese M, Onal M, Campbell J, Goellner JJ, Dusevich V, Bonewald L, Manolagas SC, O'Brien CA. Osteocytes, not Osteoblasts or Lining Cells, are the Main Source of the RANKL Required for Osteoclast Formation in Remodeling Bone. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0138189.
173. Boabaid F, Berry JE, Koh AJ, Somerman MJ, McCauley LK. The role of parathyroid hormone-related protein in the regulation of osteoclastogenesis by cementoblasts. *J Periodontol.* 2004;75(9):1247–54.
174. Kuettner KE, Hiti J, Eisenstein R, Harper E. Collagenase inhibition by cationic proteins derived from cartilage and aorta. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976;72(1):40–6.
175. Theriot JA, Mitchison TJ. Actin microfilament dynamics in locomoting cells. *Nature.* 1991;352(6331):126–31.
176. Rodan SB, Rodan GA. Integrin function in osteoclasts. *J Endocrinol.* 1997;154 SupplS47-56.
177. Ross FP, Teitelbaum SL. alphavbeta3 and macrophage colony-stimulating factor: Partners in osteoclast biology. *Immunol Rev.* 2005;20888–105.
178. Fisher LW, Torchia DA, Fohr B, Young MF, Fedarko NS. Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(2):460–5.
179. Chellaiah M, Hruska K. Osteopontin stimulates gelsolin-associated phosphoinositide levels and phosphatidylinositol triphosphate-hydroxyl kinase. *Mol Biol Cell.* 1996;7(5):743–53.
180. Valverde P, Tu Q, Chen J. BSP and RANKL induce osteoclastogenesis and bone resorption synergistically. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2005;20(9):1669–79.
181. Stenbeck G, Horton MA. A new specialized cell-matrix interaction in actively resorbing osteoclasts. *J Cell Sci.* 2000;113 (Pt 9)1577–87.
182. Miyamoto T, Arai F, Ohneda O, Takagi K, Anderson DM, Suda T. An adherent condition is required for formation of multinuclear osteoclasts in the presence of macrophage colony-stimulating factor and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand. *Blood.* 2000;96(13):4335–43.
183. Rumpler M, Würger T, Roschger P, Zwettler E, Sturmlechner I, Altmann P, Fratzl P, Rogers MJ, Klaushofer K. Osteoclasts on bone and dentin in vitro: Mechanism of trail formation and comparison of resorption behavior. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(6):526–39.
184. Geblinger D, Addadi L, Geiger B. Nano-topography sensing by osteoclasts. *J Cell Sci.* 2010;123(Pt 9):1503–10.
185. Varghese BJ, Aoki K, Shimokawa H, Ohya K, Takagi Y. Bovine deciduous dentine is more susceptible to osteoclastic resorption than permanent dentine: Results of quantitative analyses. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(3):248–54.
186. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science.* 1989;245(4920):855–7.

187. Faccio R, Teitelbaum SL, Fujikawa K, Chappel J, Zallone A, Tybulewicz VL, Ross FP, Swat W. Vav3 regulates osteoclast function and bone mass. *Nat Med.* 2005;11(3):284–90.
188. Boyce BF, Yoneda T, Lowe C, Soriano P, Mundy GR. Requirement of pp60c-src expression for osteoclasts to form ruffled borders and resorb bone in mice. *J Clin Invest.* 1992;90(4):1622–7.
189. Väänänen HK, Karhukorpi EK, Sundquist K, Wallmark B, Roininen I, Hentunen T, Tuukkanen J, Lakkakorpi P. Evidence for the presence of a proton pump of the vacuolar H(+)-ATPase type in the ruffled borders of osteoclasts. *J Cell Biol.* 1990;111(3):1305–11.
190. Gay CV, Mueller WJ. Carbonic anhydrase and osteoclasts: Localization by labeled inhibitor autoradiography. *Science.* 1974;183(4123):432–4.
191. Hall TJ, Chambers TJ. Optimal bone resorption by isolated rat osteoclasts requires chloride/bicarbonate exchange. *Calcif Tissue Int.* 1989;45(6):378–80.
192. Schlesinger PH, Blair HC, Teitelbaum SL, Edwards JC. Characterization of the osteoclast ruffled border chloride channel and its role in bone resorption. *J Biol Chem.* 1997;272(30):18636–43.
193. Gowen M, Lazner F, Dodds R, Kapadia R, Feild J, Tavarria M, Bertonecello I, Drake F, Zavarselk S, Tellis I, Hertzog P, Debouck C, Kola I. Cathepsin K knockout mice develop osteopetrosis due to a deficit in matrix degradation but not demineralization. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999;14(10):1654–63.
194. Wucherpfennig AL, Li YP, Stetler-Stevenson WG, Rosenberg AE, Stashenko P. Expression of 92 kD type IV collagenase/gelatinase B in human osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1994;9(4):549–56.
195. Tezuka K, Nemoto K, Tezuka Y, Sato T, Ikeda Y, Kobori M, Kawashima H, Eguchi H, Hakeda Y, Kumegawa M. Identification of matrix metalloproteinase 9 in rabbit osteoclasts. *J Biol Chem.* 1994;269(21):15006–9.
196. Horowitz M, Vignery A, Gershon RK, Baron R. Thymus-derived lymphocytes and their interactions with macrophages are required for the production of osteoclast-activating factor in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81(7):2181–5.
197. Gowen M, Wood DD, Ihrle EJ, McGuire MK, Russell RG. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature.* 1983;306(5941):378–80.
198. Hidalgo MM, Itano EN, Consolaro A. Humoral immune response of patients with dental trauma and consequent replacement resorption. *Dent Traumatol.* 2005;21(4):218–21.
199. Yamaguchi M, Aihara N, Kojima T, Kasai K. RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. *J Dent Res.* 2006;85(8):751–6.
200. Diercke K, Kohl A, Lux CJ, Erber R. IL-1 β and compressive forces lead to a significant induction of RANKL-expression in primary human cementoblasts. *J Orofac Orthop.* 2012;73(5):397–412.
201. Martin TJ, Romas E, Gillespie MT. Interleukins in the control of osteoclast differentiation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1998;8(2):107–23.

202. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, Kacena MA. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12(1):9–18.
203. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: A review. *J. Periodont.* 1993;64(5 Suppl):416–31.
204. Komine M, Kukita A, Kukita T, Ogata Y, Hotokebuchi T, Kohashi O. Tumor necrosis factor-alpha cooperates with receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in generation of osteoclasts in stromal cell-depleted rat bone marrow cell culture. *Bone.* 2001;28(5):474–83.
205. Boyce BF, Aufdemorte TB, Garrett IR, Yates AJ, Mundy GR. Effects of interleukin-1 on bone turnover in normal mice. *Endocrinology.* 1989;125(3):1142–50.
206. Lader CS, Flanagan AM. Prostaglandin E2, interleukin 1alpha, and tumor necrosis factor-alpha increase human osteoclast formation and bone resorption in vitro. *Endocrinology.* 1998;139(7):3157–64.
207. Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J Biol Chem.* 2000;275(7):4858–64.
208. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):139–46.
209. Silva I, Branco JC. Rank/Rankl/opg: Literature review. *Acta Reumatol Port.* 2011;36(3):209–18.
210. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1S1.
211. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001;142(12):5050–5.
212. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: Paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(4):549–53.
213. Fata JE, Kong YY, Li J, Sasaki T, Irie-Sasaki J, Moorehead RA, Elliott R, Scully S, Voura EB, Lacey DL, Boyle WJ, Khokha R, Penninger JM. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell.* 2000;103(1):41–50.
214. Gonzalez-Suarez E, Branstetter D, Armstrong A, Dinh H, Blumberg H, Dougall WC. RANK overexpression in transgenic mice with mouse mammary tumor virus promoter-controlled RANK increases proliferation and impairs alveolar differentiation in the mammary epithelia and disrupts lumen formation in cultured epithelial acini. *Mol Cell Biol.* 2007;27(4):1442–54.
215. Darnay BG, Haridas V, Ni J, Moore PA, Aggarwal BB. Characterization of the intracellular domain of receptor activator of NF-kappaB (RANK). Interaction with tumor necrosis factor receptor-associated factors and activation of NF-kappab and c-Jun N-terminal kinase. *J Biol Chem.* 1998;273(32):20551–5.
216. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor

- and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997;390(6656):175–9.
217. Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(4):1566–71.
 218. Tyrovola J, Spyropoulos M, Makou M, Perrera D. Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci*. 2008;(50):367–75.
 219. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309–19.
 220. Tang L, Lin Z, Li YM. Effects of different magnitudes of mechanical strain on Osteoblasts in vitro. *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 2006;344(1):122–8.
 221. Heinrich J, Bsoul S, Barnes J, Woodruff K, Abboud S. CSF-1, RANKL and OPG regulate osteoclastogenesis during murine tooth eruption. *Arch. Oral Biol*. 2005;50(10):897–908.
 222. Rani CS, MacDougall M. Dental cells express factors that regulate bone resorption. *Mol Cell Biol Res Commun*. 2000;3(3):145–52.
 223. Oshiro T, Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Osteoclast induction in periodontal tissue during experimental movement of incisors in osteoprotegerin-deficient mice. *Anat Rec*. 2002;266(4):218–25.
 224. Tay JYY, Bay BH, Yeo JF, Harris M, Meghji S, Dheen ST. Identification of RANKL in osteolytic lesions of the facial skeleton. *J. Dent. Res*. 2004;83(4):349–53.
 225. Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis*. 2002;8(3):147–59.
 226. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem*. 1997;272(40):25190–4.
 227. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J. Dent. Res*. 2006;85(7):596–607.
 228. Mizuno A, Kanno T, Hoshi M, Shibata O, Yano K, Fujise N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Tsuda E, Murakami A, Yasuda H, Higashio K. Transgenic mice overexpressing soluble osteoclast differentiation factor (sODF) exhibit severe osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2002;20(6):337–44.
 229. Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T, Okahashi N, Kobayashi K, Udagawa N, Nishihara T, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional

- regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol.* 1999;163(1):434–42.
230. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C, Kelley M, Hsu H, Boyle WJ, Dunstan CR, Hu S, Lacey DL. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol.* 1999;145(3):527–38.
 231. Casa MA, Faltin RM, Faltin K, Arana-Chavez VE. Root resorption on torqued human premolars shown by tartrate-resistant acid phosphatase histochemistry and transmission electron microscopy. *Angle Orthod.* 2006;76(6):1015–21.
 232. Sasaki T. Differentiation and functions of osteoclasts and odontoclasts in mineralized tissue resorption. *Microsc Res Tech.* 2003;61(6):483–95.
 233. Brudvik P, Rygh P. Non-clast cells start orthodontic root resorption in the periphery of hyalinized zones. *The European Journal of Orthodontics.* 1993;15(6):467–80.
 234. Brudvik P, Rygh P. The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *Eur. J. Orthodont.* 1993;15(4):249–63.
 235. Wise GE, Yao S, Zhang Q, Ren Y. Inhibition of osteoclastogenesis by the secretion of osteoprotegerin in vitro by rat dental follicle cells and its implications for tooth eruption. *Arch. Oral Biol.* 2002;47(3):247–54.
 236. Zhang D, Yang YQ, Li XT, Fu MK. The expression of osteoprotegerin and the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in human periodontal ligament cells cultured with and without 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Oral Biol.* 2004;49(1):71–6.
 237. Wise GE, Yao S, Odgren PR, Pan F. CSF-1 regulation of osteoclastogenesis for tooth eruption. *J. Dent. Res.* 2005;84(9):837–41.
 238. Taubman MA, Kawai T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2001;12(2):125–35.
 239. Haapasalo M, Endal U. Internal inflammatory root resorption: the unknown resorption of the tooth. *Endodontic Topics.* 2006;1460–79.
 240. Low E, Zoellner H, Kharbanda OP, Darendeliler MA. Expression of mRNA for osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand (RANKL) during root resorption induced by the application of heavy orthodontic forces on rat molars. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2005;128(4):497–503.
 241. Yamamoto T, Kita M, Oseko F, Nakamura T, Imanishi J, Kanamura N. Cytokine production in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *J. Periodont. Res.* 2006;41(6):554–9.
 242. Okahashi N, Sakurai A, Nakagawa I, Fujiwara T, Kawabata S, Amano A, Hamada S. Infection by *Streptococcus pyogenes* induces the receptor activator of NF-kappaB ligand expression in mouse osteoblastic cells. *Infect Immun.* 2003;71(2):948–55.
 243. Chan EKM, Darendeliler MA. Exploring the third dimension in root resorption. *Orthod Craniofac Res.* 2004;7(2):64–70.
 244. Lau YS, Wang W, Sabokbar A, Simpson H, Nair S, Henderson B, Berendt A, Athanasou NA. *Staphylococcus aureus* capsular material promotes osteoclast formation. *Injury.* 2006;37 Suppl 2S41-8.

245. Finucane D, Kinirons MJ. External inflammatory and replacement resorption of luxated, and avulsed replanted permanent incisors: A review and case presentation. [Review] [32 refs]. *Dental Traumatology*. 2003;19(3):170–4.
246. Bab IA, Sela MN, Ginsburg I, Dishon T. Inflammatory lesions and bone resorption induced in the rat periodontium by lipoteichoic acid of *Streptococcus mutans*. *Inflammation*. 1979;3(4):345–58.
247. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000;289(5484):1504–8.
248. Vineet RV. Root resorption: Pathophysiology & Management. Hamburg: Anchor Academic Publishing; 2016. 179 p. eng.
249. Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, Miyata T, Anderson DM, Suda T. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors. *J Exp Med*. 1999;190(12):1741–54.
250. Fuller K, Owens JM, Jagger CJ, Wilson A, Moss R, Chambers TJ. Macrophage colony-stimulating factor stimulates survival and chemotactic behavior in isolated osteoclasts. *J Exp Med*. 1993;178(5):1733–44.
251. Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev Cell*. 2002;2(4):389–406.
252. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;256(3):449–55.
253. Nohutcu RM, Somerman MJ, McCauley LK. Dexamethasone enhances the effects of parathyroid hormone on human periodontal ligament cells in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1995;56(6):571–7.
254. Garlet TP, Coelho U, Repeke CE, Silva JS, Cunha FdQ, Garlet GP. Differential expression of osteoblast and osteoclast chemmoattractants in compression and tension sides during orthodontic movement. *Cytokine*. 2008;42(3):330–5.
255. Davidovitch Z, Musich D, Doyle M. Hormonal effects on orthodontic tooth movement in cats--a pilot study. *Am J Orthod*. 1972;62(1):95–6.
256. Philbrick WM, Dreyer BE, Nakchbandi IA, Karaplis AC. Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(20):11846–51.
257. Nakchbandi IA, Weir EE, Insogna KL, Philbrick WM, Broadus AE. Parathyroid hormone-related protein induces spontaneous osteoclast formation via a paracrine cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(13):7296–300.
258. Tenorio D, Hughes FJ. An immunohistochemical investigation of the expression of parathyroid hormone receptors in rat cementoblasts. *Arch. Oral Biol*. 1996;41(3):299–305.
259. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med*. 2000;191(2):275–86.

260. Yao Z, Li P, Zhang Q, Schwarz EM, Keng P, Arbin A, Boyce BF, Xing L. Tumor necrosis factor- α increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through up-regulation of c-Fms expression. *J Biol Chem*. 2006;281(17):11846–55.
261. Stashenko P, Yu SM, Wang CY. Kinetics of immune cell and bone resorptive responses to endodontic infections. *J. Endod*. 1992;18(9):422–6.
262. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J. Periodont*. 1991;62(8):504–9.
263. Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J. Dent. Res*. 1980;59(10):1635–42.
264. Oka H, Miyauchi M, Sakamoto K, Moriwaki S, Niida S, Noguchi K, Somerman MJ, Takata T. PGE2 activates cementoclastogenesis by cementoblasts via EP4. *J. Dent. Res*. 2007;86(10):974–9.
265. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. Regulation of osteoclast function. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12(6):869–79.
266. Choi B-K, Moon S-Y, Cha J-H, Kim K-W, Yoo Y-J. Prostaglandin E(2) is a main mediator in receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-dependent osteoclastogenesis induced by *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Treponema socranskii*. *J. Periodont*. 2005;76(5):813–20.
267. Datta HK, Manning P, Rathod H, McNeil CJ. Effect of calcitonin, elevated calcium and extracellular matrices on superoxide anion production by rat osteoclasts. *Exp Physiol*. 1995;80(5):713–9.
268. Egerton M, Needham M, Evans S, Millest A, Cerillo G, McPheat J, Popplewell M, Johnstone D, Hollis M. Identification of multiple human calcitonin receptor isoforms: Heterologous expression and pharmacological characterization. *J Mol Endocrinol*. 1995;14(2):179–89.
269. Pierce A, Berg JO, Lindskog S. Calcitonin as an alternative treatment for root resorption. [Spanish]. *Revista espanola de endodoncia / AEDE*. 1989;7(1):13–7. Spanish.
270. Pierce AM, Lindskog S. Early responses by osteoclasts in vivo and dentinoclasts in vitro to corticosteroids. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1989;21(3):501–8.
271. Patel S, Kanagasingam S, Pitt F. External cervical resorption: A review. [Review] [62 refs]. *J Endod*. 2009;35(5):616–25.
272. Andersen M, Lund A, Andreasen JO, Andreasen FM. In vitro solubility of human pulp tissue in calcium hydroxide and sodium hypochlorite. *Endod. Dent. Traumatol*. 1992;8(3):104–8.
273. Chikazu D, Katagiri M, Ogasawara T, Ogata N, Shimoaka T, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of osteoclast differentiation by fibroblast growth factor 2: Stimulation of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor expression in osteoblasts and inhibition of macrophage colony-stimulating factor function in osteoclast precursors. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(11):2074–81.
274. Schmucker C, Motschall E, Antes G, Meerpohl JJ. Methoden des Evidence Mappings. Eine systematische Übersichtsarbeit [Methods of evidence mapping. A systematic

- review]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(10):1390–7. ger.
275. Levac D. Scoping studies: Advancing the methodology. SpringerLink (Online service). Online-Ressource. eng.
276. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a Methodological Framework. Int J Soc Res Methodol. 2005;(8):19–32.
277. Armstrong R, Hall BJ, Doyle J, Waters E. Cochrane Update. 'Scoping the scope' of a cochrane review. J Public Health (Oxf). 2011;33(1):147–50.

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben:

Mein aufrichtiger und herzlicher Dank gilt zuallererst Frau Prof. Dr. Galler für die Überlassung dieses interessanten und vielseitigen Themas, das mich während der Anfertigung dieser Arbeit immer wieder fasziniert und überrascht hat. Ganz besonders möchte ich mich zudem für die unermüdliche sowie herzliche Unterstützung und Betreuung bedanken. Ich habe mich zu jedem Zeitpunkt optimal betreut gefühlt.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Dr. Knüttel, der die Literaturrecherche maßgeblich gestaltet und durchgeführt hat. Es hat mich besonders gefreut, mit welchem Enthusiasmus er mich an dieses komplexe Themengebiet herangeführt hat. Zudem danke ich ihm vielmals für seine stete Unterstützung, Zeit und Hilfestellung.

Ganz herzlich danken möchte ich zudem Herrn Priv.- Doz. Dr. Dr. Kirschneck für die freundliche Übernahme der Zweitgutachtertätigkeit.

Zudem ist es mir an dieser Stelle ein großes Anliegen, mich bei dem gesamten Team der Abteilung für Zahnerhaltung und Parodontologie der Universität Regensburg herzlich zu bedanken. Die Freundlichkeit und Herzlichkeit, die ich dort stets erfahren durfte, war außergewöhnlich und hat mich sehr gefreut.

Des weiteren danke ich Herrn Dr. Günther Stöckl für die freundliche Unterstützung und Motivation in Hinblick auf diese Arbeit.

Ein weiterer großer Dank geht an Frau Claudia Heinrich und an meinen Bruder Mathias Grätz für die zeitintensive Korrekturarbeit.

Meinem Verlobten Felix Happe danke ich an dieser Stelle ganz besonders für die unendliche Unterstützung und Motivation während dieser Arbeit sowie den liebevollen Beistand in allen Lebenssituationen.

Schließlich möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen großartigen Eltern bedanken, denen diese Arbeit gewidmet ist. Ich bin ihnen unendlich dankbar für die bedingungslose Unterstützung während meines gesamten Lebensweges.

10 **LEBENS LAUF**

Persönliche Daten

Name:	Eva-Maria Grätz
Geburtsdatum:	15.12.1990
Geburtsort:	Pfaffenhofen a. d. Ilm
Familienstand:	Ledig
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Schul Ausbildung

1997 - 2001:	Grundschule Pfeffenhausen
2001 - 2010:	Maristen Gymnasium Furth
Juli 2010:	Abitur

Hochschulausbildung

2010 - 2016:	Studium der Zahnmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main
Juli 2016:	Staatsexamen
Juli 2016:	Approbation als Zahnärztin

Beruflicher Werdegang

Seit Oktober 2016:	Anstellung als Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr. Günther Stöckl in Rottenburg an der Laaber
--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Promotion

Seit Oktober 2017	Externe Promovendin am Universitätsklinikum Regensburg
-------------------	-----------------------------------------------------------